

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 1929-1930.

N° 7.

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE  
QUELQUES SELS DOUBLES  
de Bismuth et de Quinine

---

THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris  
(Pharmacie)

*Présentée et soutenue le Mars 1930.*

PAR

**Henry-François LENORMAND**

PHARMACIEN DE L'UNIVERSITÉ

EX-INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS.

---

JURY { MM. LEBEAU, Président.  
LAUNOY, Professeur.  
PICON, Agrégé.

---

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

—  
1930







CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE  
QUELQUES SELS DOUBLES  
de Bismuth et de Quinine

---



THÈSE

pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris  
(Pharmacie)

*Présentée et soutenue le Mars 1930.*

PAR

**Henry-François LENORMAND**

PHARMACIEN DE L'UNIVERSITÉ

EX-INTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS.

JURY { MM. LEBEAU, Président.  
LAUNOY, Professeur.  
PICON, Agrégé.

---

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1930

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE

## ADMINISTRATION

MM. RADAIS, Doyen, O. \*,  I.  
PERROT, Assesseur, O. \*,  I.  
G. DURSENT, Secrétaire, \*,  I.

## PROFESSEURS

|                                                                                                                                   |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| MM. RADAIS, O. *,  I.....                        | Cryptogamie et Microbiologie.       |
| BÉHAL, Membre de l'Institut,<br>G. O. *,  I..... | Chimie organique.                   |
| PERROT, O. *,  I.....                            | Histoire naturelle des Médicaments. |
| COUTIÈRE, O. *,  I.....                          | Zoologie.                           |
| GRIMBERT, *,  I.....                             | Chimie biologique.                  |
| LEBEAU, O. *,  I.....                            | Pharmacie chimique.                 |
| DELÉPINE, O. *,  I.....                          | Hydrologie et Hygiène.              |
| GUERBET, *,  I.....                              | Toxicologie.                        |
| BOUGAULT, *,  I.....                             | Chimie analytique.                  |
| GORIS, *,  I.....                                | Pharmacie galénique.                |
| GUÉRIN, *,  I.....                               | Botanique générale.                 |
| TASSILLY, *,  I.....                             | Physique.                           |
| DAMIENS, *,  I.....                              | Chimie minérale.                    |

Professeur honoraire : M. A VILLIERS, \*,  I.

## CHARGÉS DE COURS

|                                                                                                            |                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| MM. SOMMELET, *,  I.....  | Minéralogie.                                |
| MARC HONNORAT, *,  I.... | Législation et Déontologie pharmaceutiques. |
| LUTZ, *,  I.....        | Cryptogamie.                                |
| LAUNOY, *,  I.....      | Pharmacodynamie.                            |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                                                                                                         |                                                                                                          |                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM. SOMMELET, *,  I. | MM HÉRISSEY, O. *,  I | MM. MASCRÉ.  I. |
| LUTZ, *,  I          | DELABY *,  A.         | FLEURY.  I.     |
| LAUNOY, O. *,  I.    | PICON  I.             | BACH,  I.       |
|                                                                                                         | FABRE  A.             |                                                                                                    |

## CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

|                                                                                                                                                                                                                                          |                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| MM. DEFACQZ, *,  I.....                                                                                                                               | Chimie générale.   |
| FABRE,  A, et FLEURY  I,<br><i>agregés, chargés des travaux de</i> | Chimie analytique. |
| SOUÈGES,  I.....                                                                                                                                      | Micrographie.      |
| LEROUX  I..                                                                                                                                           | Physique.          |
| DEVAL,  I.....                                                                                                                                        | Microbiologie.     |
| HÉRISSEY, O. *,  I DELABY, *,  A.                                  |                    |
| et PICON,  I., <i>agregés, chargés des Travaux généraux de 4<sup>e</sup> année.</i>                                                                   |                    |
| <i>Bibliothécaire en Chef</i> : M BEAULIEUX,  I.                                                                                                      |                    |

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEBEAU,  
PROFESSEUR DE PHARMACIE CHIMIQUE A LA FACULTÉ DE PHARMACIE  
DE PARIS,  
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

*En témoignage de profond respect.*



A MONSIEUR LE PROFESSEUR LAUNOY,

CHARGÉ DU COURS DE PHARMACODYNAMIE,  
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PICON,

PHARMACIEN DES HÔPITAUX DE PARIS.

*En témoignage de vive reconnaissance  
et de profond attachement.*



A MONSIEUR E. BRIDON,

DOCTEUR EN PHARMACIE,

*qui nous a enseigné nos premiers éléments  
de pharmacie et nous a fait aimer notre  
profession.*

A MES PARENTS.

A MES AMIS ET COLLÈGUES DE L'INTERNAT  
EN PHARMACIE.



## INTRODUCTION.

---

L'introduction de l'iodobismuthate de quinine au supplément de 1926 du Codex français, le grand succès dont ce médicament jouit auprès du corps médical et, en particulier, dans les hôpitaux, les résultats excellents qu'il a toujours donnés comme antisypilitique, et enfin son innocuité locale et générale, nous ont incité à préparer quelques nouveaux sels doubles de bismuth et de quinine.

Ces sels sont en effet fort peu connus, puisque seul l'iodure double a été préparé. Sa formation a d'abord permis à DRAGENDORFF (1) de déceler de faibles quantités de quinine à l'aide du réactif qui porte son nom, et qui par la suite fut modifié par YVON (2). Plus tard AUBRY (3) utilisa la précipitation de l'iodobismuthate de quinine pour la recherche du bismuth à l'aide du réactif iodoquinique, modification du réactif de LÉGER à base de cinchonine et d'iodure de potassium.

Enfin, ce sel fut utilisé comme médicament en suspension dans l'huile. C'est alors que FRANÇOIS et BLANC (4),

(1) DRAGENDORFF. — *Pharmaceutische Zeitschrift für Russland*, 1886, 5, 82.

(2) YVON. — *Répertoire de Pharmacie*, 1874 (2), 11, 325.

(3) AUBRY. — *Journ. Pharm. Chim.*, 1922 (7), 25, 15.

(4) FRANÇOIS et BLANC. — *Bull. Soc. Chim.*, 1923 (4), 33, 333 et 640.

étudiant les iodobismuthates d'alcaloïdes cristallisés, obtinrent notamment un sel double de bismuth et de quinine ayant pour formule  $(\text{BiI}^3)^3, \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2, \text{HI}$ . Mais cette préparation exige une masse considérable de dissolvants : pour un rendement de 6 g, il faut 300 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique pur et 2 litres d'eau distillée. Aussi FRANÇOIS et Laure SEGUIN (1), reconnaissant les inconvénients de cette méthode, donnent par la suite le moyen d'obtenir un iodobismuthate de quinine amorphe, contenant plus de 23 p. 100 de métal et possédant une composition qui le rapproche de la formule  $(\text{BiI}^3)^2, \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2, 2\text{HI}$ . Ce sel peut se préparer économiquement, à condition de récupérer l'iodure de potassium des eaux-mères, et c'est cette méthode qui a été adoptée par le Codex.

Il serait certes intéressant de pouvoir utiliser non plus un sel amorphe, mais des composés cristallisés et parfaitement définis, d'un emploi plus commode s'ils pouvaient être d'une coloration moins intense que celle de l'iodobismuthate de quinine. En outre, il serait sans doute avantageux d'avoir des sels dont la teneur en bismuth serait plus grande, qui résisteraient à la dissociation par l'eau ou qui seraient solubles dans l'eau.

Guidés par ces considérations, nous avons été amené à préparer des chlorures, des citrates, un ferrocyanure et des sulfocyanures de bismuth et de quinine, cristallisés, ayant des teneurs très variables en métal et en alcaloïde.

Le but du travail que nous présentons n'est pas seulement de donner la préparation et les propriétés des sels que nous avons obtenus ; nous verrons en outre comment

(1) FRANÇOIS et SEGUIN. — *Journ. Pharm. Chim.*, 1925 (8), 2, 59.

il est possible d'employer quelques uns d'entre eux, nous en suivrons l'élimination et nous en étudierons la toxicité ; enfin, nous donnerons quelques indications sur l'emploi qui en a été fait dans un service hospitalier.

D'où la division de notre thèse :

## PREMIÈRE PARTIE.

**Préparation et propriétés de quelques sels de bismuth et de quinine.**

CHAPITRE PREMIER. — Chlorures de bismuth et de quinine.

CHAPITRE DEUXIÈME. — Citrates de bismuth et de quinine.

CHAPITRE TROISIÈME. — Ferrocyanure de bismuth et de potassium. Ferrocyanhydrates de quinine. Ferrocyanure de bismuth et de quinine.

CHAPITRE QUATRIÈME. — Sulfocyanures de bismuth et de quinine.

## DEUXIÈME PARTIE.

**Etude thérapeutique des chlorures et des citrates de bismuth et de quinine.**

CHAPITRE PREMIER. — Suspensions huileuses et aqueuses.

CHAPITRE DEUXIÈME. — Élimination par les voies naturelles.  
Rythme et durée de cette élimination.

CHAPITRE TROISIÈME. — Étude de la toxicité.

CHAPITRE QUATRIÈME. — Essais thérapeutiques.

CONCLUSIONS.

Avant d'aborder l'exposition de notre sujet, qu'il nous soit permis de remercier respectueusement M. le Professeur LEBEAU qui a bien voulu accepter la présidence de notre jury de soutenance.

Nos remerciements vont aussi à M. le Professeur agrégé LAUNOY qui nous a guidé et conseillé pour l'expérimentation concernant la détermination de la toxicité de nos produits et qui a accepté de faire partie de notre jury.

M. le Professeur PICON voudra bien trouver ici une trop faible expression de notre gratitude pour les conseils si bienveillants qu'il n'a cessé de nous prodiguer au cours de nos travaux exécutés dans son laboratoire. Nous n'oublierons jamais les années d'Internat pendant lesquelles il fut pour nous un maître dévoué et un guide précieux.

Enfin, nous n'oublierons pas les sages conseils de M. COURTOIS, Assistant de M. le Professeur LEBEAU ; qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

---

## PREMIÈRE PARTIE.

---

### CHAPITRE PREMIER.

---

#### Chlorures doubles de bismuth et de quinine.

---

Alors que les iodures doubles de bismuth et de bases organiques telles que les alcaloïdes sont bien connus et que différents auteurs en ont préparé et étudié un assez grand nombre, amorphes ou cristallisés, nous ne connaissons que peu de chlorures doubles de bismuth et de bases organiques.

DÉHÉRAIN (1) et ARPPE (2) ont décrit trois chlorures de bismuth ammoniacaux qu'ils obtiennent en faisant agir un courant de gaz ammoniac sur du chlorure de bismuth dans un appareil distillatoire : il passe un chlorure volatil blanc,  $\text{BiCl}^3.\text{NH}^3$ , il reste dans le ballon un chlorure rouge, fusible, cristallisable  $2\text{BiCl}^3.\text{NH}^3$  et un chlorure vert difficile à purifier  $\text{BiCl}^3.2\text{NH}^3$ . Ces dérivés se combinent avec l'acide chlorhydrique pour donner respectivement les chlorures doubles  $\text{BiCl}^3.3\text{NH}^4\text{Cl}$  en lames rhomboidales,  $2\text{BiCl}^3\text{NH}^4\text{Cl}$  en aiguilles déliquescentes et

(1) DÉHÉRAIN. — *C. R.*, 1862, **54**, 724.

(2) ARPPE. — *An. Ph. Chim. Pogg.*, 1845, **64**, 237.

$\text{BiCl}_3 \cdot 2 \text{NH}_4\text{Cl}$  en lames hexagonales blanc-jaunâtre. On peut préparer aussi ces sels par évaporation d'une solution acide de chlorure de bismuth renfermant du chlorhydrate d'ammoniac en quantité convenable.

HAUSER et VANINO (1), puis après eux FABRÈGUE (2), dans sa thèse de pharmacien supérieur, ont donné la préparation de quelques chlorures doubles de bismuth et de bases organiques. De ces travaux, il résulte qu'on obtient généralement des chlorures doubles cristallisés, sauf pour les bases aminées cycliques qui donnent des dépôts amorphes mal définis, en versant une solution acétonique de chlorure de bismuth, dans une solution de la base organique dans ce même dissolvant. Par cette méthode, les auteurs ont préparé, notamment, le chlorure double de bismuth et d'urotropine  $\text{BiCl}_3 \cdot 3 [(\text{CH}_2)_6\text{N}^4, \text{HCl}]$ , en cristaux incolores très brillants, insolubles dans l'eau, utilisés par DENIGÈS pour la caractérisation microscopique du bismuth. Pour obtenir d'autres sels doubles, ils ont mélangé des solutions chlorhydriques de bismuth et des solutions de bases organiques dans l'alcool chlorhydrique. Les principaux composés obtenus sont le chlorure double de bismuth et d'aniline,  $\text{BiCl}_3 \cdot 3 (\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2, \text{HCl}) \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ , les chlorures doubles de bismuth et de toluidine, de bismuth et de quinoléine, de bismuth et de pyridine, de bismuth et d' $\alpha$ -naphtylamine.

La recherche d'une technique de préparation des chlorures de bismuth et de quinine nous a conduit à essayer des réactifs bismuthiques comparables à ceux que FRANÇOIS et BLANC (3) ont utilisé, pour la formation des iodobismuthates d'alcaloïdes cristallisés. Ces auteurs ont été amenés à étudier trois formules de solutions bismuthiques : ce sont des liqueurs chlorhydriques d'iodure double de

(1) O. HAUSER et L. VANINO. — *D. Ch. G.*, 1930, **33**, 2271.

(2) F. FABRÈGUE. — *Th. Dipl. Pharm. sup.*, Montpellier, 1925.

(3) FRANÇOIS et BLANC. — *Bull. Soc. Chim.*, 1923 (4), **33**, 333

bismuth et de potassium préparées soit à partir du sous-nitrate de bismuth, soit à partir du carbonate de bismuth, soit enfin à partir du bismuth métallique pulvérisé. Ayant essayé ces trois réactifs, ils ont constaté que celui qui est obtenu avec le sous-nitrate donne le plus facilement des produits cristallisés, mais contenant beaucoup d'acide azotique. Aussi emploient-ils par la suite le carbonate de bismuth, et le Codex, au supplément de 1926, adopte ce réactif pour la préparation de l'iodobismuthate de quinine.

### Essais préliminaires.

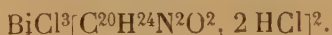
Personnellement, pour préparer les chlorures doubles de bismuth et de quinine à l'état cristallisé, nous avons essayé différentes solutions bismuthiques. L'une obtenue en dissolvant un mélange de carbonate de bismuth et de carbonate de potasse dans de l'acide chlorhydrique, nous a donné avec une solution de chlorhydrate de quinine un précipité amorphe et l'analyse nous a montré qu'il était constitué par de l'oxychlorure de bismuth  $\text{ClBiO}$ . Ce n'est qu'avec des réactifs très acides que nous avons observé la formation de corps cristallisés ; il était donc inutile d'ajouter à notre réactif du carbonate de potassium, et nous avons étudié à notre tour les solutions chlorhydriques de sous-nitrate et de carbonate de bismuth.

Le réactif à base de sous-nitrate de bismuth, sans iodure de potassium pour le cas qui nous intéresse, se prépare en dissolvant 10 g. de ce sel dans 25  $\text{cm}^3$  d'acide chlorhydrique pur. En versant ce premier liquide dans une solution de 5 g. de chlorhydrate neutre de quinine dans 50  $\text{cm}^3$  d'eau distillée additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique, nous avons obtenu un corps parfaitement cristallisé, qui, après essorage et séchage à l'étuve à 100°, contenait environ 10 p. 100 d'acide azotique,

Malgré trois séjours successifs de 24 heures dans une solution d'acide chlorhydrique à 10 p. 100, ces cristaux fortement diminués par dissolution partielle dans les eaux de lavage, contenaient encore 5 p. 100 d'acide azotique.

Abandonnant à notre tour l'azotate de bismuth, nous avons par la suite toujours employé une solution de carbonate de bismuth dans l'acide chlorhydrique.

### A. — Chlorure double neutre



*Préparation.* — On emploie des quantités de carbonate de bismuth et de chlorhydrate neutre de quinine correspondant à la formule théorique avec un léger excès de bismuth par rapport à la quinine.

On prépare les deux solutions :

|    |                                       |                     |
|----|---------------------------------------|---------------------|
| I  | { Chlorhydrate neutre de quinine..... | 8 g.,50             |
|    | { Eau distillée... ..                 | 100 cm <sup>3</sup> |
|    | { Acide chlorhydrique pur.....        | 10 cm <sup>3</sup>  |
| II | { Carbonate basique de bismuth.....   | 2 g.,75             |
|    | { Eau distillée.....                  | 35 cm <sup>3</sup>  |
|    | { Acide chlorhydrique.....            | 15 cm <sup>3</sup>  |

On filtre les deux liqueurs, et l'on verse rapidement la seconde dans la première. Il se fait un abondant précipité blanc qui cristallise en quelques heures en diminuant de volume et en devenant jaune.

La cristallisation est complète en 24 heures ; on essore alors le produit sur un entonnoir de porcelaine à plaque perforée, puis on le purifie par un séjour de 24 heures dans 50 cm<sup>3</sup> de solution d'acide chlorhydrique officinal

à 5 p. 100 en volume. Après un nouvel essorage par la même méthode, on le dessèche à l'étuve à 100°.

ANALYSE. — Pour ce sel, comme pour l'analyse des chlorures doubles qui suivent, nous n'avons employé que des méthodes pondérales : le bismuth est dosé à l'état d'oxyde anhydre  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ , la quinine à l'état de base anhydre et le chlorure sous forme de chlorure d'argent. Le produit, au lieu d'être desséché à l'étuve, est placé dans une cloche à vide contenant de l'anhydride phosphorique, jusqu'à poids constant.

*Dosage du bismuth* — Cet élément ne peut être dosé par calcination directe du sel par suite de la volatilité du chlorure de bismuth. Aussi avons-nous été amené à séparer d'abord le bismuth à l'état de carbonate suivant la technique que nous allons décrire.

Une prise d'essai comprise entre 0 g.,70 et 1 g., exactement pesée, est dissoute dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique à l'ébullition. Après refroidissement partiel, on neutralise l'excès d'acide par de l'ammoniaque jusqu'à l'apparition d'un trouble. On précipite alors totalement le bismuth par une solution de carbonate d'ammonium (1) à 20 p. 100, employée en excès. On porte sur le bain-marie bouillant pendant un quart d'heure environ, pour obtenir un dépôt de carbonate de bismuth se recueillant plus facilement. Après avoir constaté qu'une partie de la liqueur surnageante filtrée ne donne plus de coloration noire par le sulfhydrate d'ammoniac, on recueille le précipité sur un filtre sans cendres, puis on le lave avec de l'eau distillée, jusqu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus par l'azotate d'argent en milieu azotique. On sèche à l'étuve à 100-105°.

(1) Nous avons constaté que le carbonate d'ammonium n'entraîne pas la quinine, tandis qu'un excès d'ammoniaque le fait.

Dans un creuset de porcelaine ou de quartz taré, après avoir fait les cendres du filtre par calcination modérée et reprise avec quelques gouttes d'acide azotique, on calcine le précipité jusqu'à fusion complète et on pèse l'oxyde anhydre de bismuth ainsi obtenu.

*Dosage de la quinine.* — Nous avons empruntée une méthode due à FRANÇOIS et BLANC (1), modifiée par FRANÇOIS et Laure SEGUIN (2), et que nous avons pu rendre pondérale dans le cas des sels que nous avons préparés.

Une prise d'essai voisine de 0 g.,50, exactement pesée, est finement pulvérisée dans un petit mortier de porcelaine. On la traite alors par 10 cm<sup>3</sup> d'une solution alcaline de tartrate de sodium ainsi préparée :

|                                        |                     |
|----------------------------------------|---------------------|
| Solution d'acide tartrique à 20 p. 100 | 100 cm <sup>3</sup> |
| Lessive de soude pure.....             | 100 cm <sup>3</sup> |

La quinine est précipitée et le bismuth est transformé en tartrate double de bismuth et de sodium qui est soluble. On fait passer le tout, en s'aidant d'un jet de pissette, dans une ampoule à décantation. On épuise ce mélange par 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme ; la solution chloroformique est versée dans une petite ampoule à décantation. On recommence l'épuisement avec 8 cm<sup>3</sup> de chloroforme, puis une 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> fois avec 5 cm<sup>3</sup>.

Les liqueurs chloroformiques réunies sont lavées avec 3 fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée pour éliminer la petite quantité de chlorure de sodium qui les souille. On évapore alors la solution chloroformique au bain-marie, puis on sèche la quinine ainsi obtenue, avant de la peser, dans une étuve à 105° jusqu'à poids constant.

Nous avons constaté qu'il faut environ 5 à 8 heures pour

(1) M. FRANÇOIS et BLANC. — *Bull. Soc. Chim.*, 1923, (6), **33**, 640.

(2) M. FRANÇOIS et Mlle L. SEGUIN. — *Journ. Pharm. Chim.*, 1925, (8), **2**, 59.

que la quinine soit parfaitement anhydre et nous nous sommes assuré qu'après ce temps là, un séjour plus prolongé ne lui faisait plus perdre de poids. C'est ainsi que deux prises d'essais ont été mises à l'étuve pendant 72 heures. Des pesées effectuées régulièrement nous ont donné des chiffres constants à partir de la 8<sup>e</sup> heure.

REMARQUE. — Alors que, pour les iodobismuthates d'alcaloïdes, FRANÇOIS et Laure SEGUIN n'ont pu avoir recours à ce procédé pondéral pour le dosage de la quinine, nous n'avons rencontré aucune difficulté sérieuse pour obtenir cet alcaloïde exempt de chlorure. Dans tous les cas, le résidu de quinine anhydre, provenant de l'évaporation des liqueurs chloroformiques, dissous dans l'acide azotique diluée, a donné une liqueur ne réagissant pas sur l'azotate d'argent.

*Dosage du chlore.* — Cette détermination se fait par pesée à l'état de chlorure d'argent. On dissout une prise d'essai voisine de 0 g.,50 dans 80 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 10 cm<sup>3</sup> d'acide azotique pur. On précipite par l'azotate d'argent à 10 p. 100 employé en excès. Le poids de chlorure d'argent obtenu, multiplié par 0,24725, donne le poids de chlore contenu dans la prise d'essai.

L'application de ces procédés analytiques nous conduit à attribuer au sel, dont la préparation a été décrite ci-dessus, la formule  $\text{BiCl}_3, (\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2, 2\text{HCl})^2$ , dont la composition centisémale est la suivante :

|                       | Trouvé. |       | Théorie. |
|-----------------------|---------|-------|----------|
|                       | I       | II    |          |
| Oxyde de bismuth..... | 20,89   | 20,81 | 20,93    |
| Quinine anhydre.....  | 58,55   | 59,27 | 58,45    |
| Chlore.....           | 22,21   | 22,70 | 22,41    |

**Propriétés.** — Ce sel se présente sous la forme de petits cristaux d'aspect rectangulaire, de couleur jaune pâle et de saveur amère et métallique.

Il cristallise anhydre et renferme 18,76 p. 100 de bismuth. L'alcool absolu le dissout dans la proportion de 0 gr.,23 pour 100 cm<sup>3</sup> et l'alcool méthylique dans celle de 1 g.,65. Par l'évaporation spontanée, les solutions saturées dans ces deux dissolvants abandonnent ce sel en très beaux cristaux jaune pâle. Il est complètement insoluble dans le chloroforme, le benzène, le tétrachlorure de carbone, le sulfure de carbone, l'éther, l'acétone, l'alcool amylique et l'huile d'olive.

**Action de l'eau.** — L'eau distillée par contact prolongé et agitation, dissocie complètement ce sel ; nous verrons par la suite que le même phénomène se produit avec chacun des chlorures doubles que nous avons étudiés.

Dans la liqueur aqueuse surnageante, après filtration, on retrouve facilement le chlorure par l'azotate d'argent, et la quinine par formation d'iodobismuthate en présence du réactif de DRAGENDORFF. Mais on n'y décèle pas de bismuth.

Nous avons voulu voir jusqu'à quel point se poursuit cette dissociation, et nous avons traité le chlorure double de bismuth et de quinine par de l'eau bouillante jusqu'à ce que les eaux de lavage ne donnent plus ni les réactions de la quinine, ni celles du chlore. Le résidu recueilli, essoré et séché, à poids constant, nous a donné à l'analyse la composition de l'oxychlorure de bismuth  $\text{ClBiO}$ .

|                        | Trouvé. | Théorie. |
|------------------------|---------|----------|
| Oxyde de bismuth ..... | 88,81   | 89,40    |
| Chlore, .....          | 13,50   | 13,67    |

Nous avons constaté ensuite que l'action dissociante de l'eau sur l'iodobismuthate de quinine du Codex laissait de

la même façon de l'oxyiodure de bismuth. En effet, le Codex dit : « Il est insoluble dans l'eau qui le décompose par un contact prolongé ».

En opérant de la même façon que pour le chlorure double, nous avons obtenu un résidu dont la composition centésimale correspond à celle de l'oxyiodure de bismuth  $\text{IBiO}$ .

|                       | Trouvé. | Théorie. |
|-----------------------|---------|----------|
| Oxyde de bismuth..... | 65,90   | 66,09    |
| Iode.....             | 36,05   | 36,18    |

Nous voyons donc que la dissociation par l'eau des chlorures et des iodures de bismuth et de quinine est tout à fait comparable puisque les résidus obtenus sont respectivement de l'oxychlorure et de l'oxyiodure de bismuth. Quant à la quinine elle est complètement éliminée à l'état de sels halogénés.

## B. — Chlorure double neutre



*Préparation.* — Le sel que nous venons d'étudier ne contient que 18,79 p. 100 de bismuth métal. Pour les besoins thérapeutiques, il peut être intéressant de posséder des sels plus riches en élément actif. Nous avons donc cherché à préparer des chlorures doubles renfermant plus de bismuth en employant la méthode précédemment décrite avec les quantités théoriques de carbonate de bismuth et de chlorhydrate de quinine, correspondant à la formule :  $\text{BiCl}^3 \cdot \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2, 2 \text{HCl}$  qui contient un atome de bismuth pour une molécule de quinine.

Nous avons utilisé les solutions :

|   |                                     |                    |
|---|-------------------------------------|--------------------|
| { | Chlorhydrate neutre de quinine..... | 6 g.,60            |
|   | Acide chlorhydrique.....            | 10 cm <sup>3</sup> |
|   | Eau distillée .....,.....           | 50 cm <sup>3</sup> |

|    |   |                           |                    |
|----|---|---------------------------|--------------------|
| II | { | Carbonate de bismuth..... | 3 g.,95            |
|    |   | Eau distillée.....        | 35 cm <sup>3</sup> |
|    |   | Acide chlorhydrique ..... | 15 cm <sup>3</sup> |

En versant comme précédemment la deuxième solution dans la première, il se forme un précipité amorphe qui cristallise en quelques heures. Lavé et essoré, il est desséché dans le vide en présence d'anhydride phosphorique.

**Analyse.** — Par les procédés déjà décrits, on obtient la composition centésimale suivante :

|                       |       |       |
|-----------------------|-------|-------|
| Oxyde de bismuth..... | 26,65 | 26,79 |
| Quinine anhydre ..... | 50,41 | 50,95 |
| Chlore.....           | 23,66 | 23,52 |

Or la théorie nous donne pour la formule  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2$ , 2 HCl les chiffres ci-dessous :

|                      |              |
|----------------------|--------------|
| Oxyde de bismuth.... | 32,60 p. 100 |
| Quinine anhydre..... | 45,53 p. 100 |

La moyenne des résultats que nous avons obtenus nous montre que le sel préparé ne contient que 3 atomes de bismuth pour 4 molécules de quinine et possède donc la formule  $(\text{BiCl}_3)^3 \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2 2 \text{HCl})^4$  dont la composition centésimale est :

|                     |              |
|---------------------|--------------|
| Oxyde de bismuth... | 27,49 p. 100 |
| Quinine anhydre.... | 51,19 p. 100 |
| Chlore.....         | 23,84 p. 100 |

**Propriétés.** — Comme le premier sel double étudié, ce chlorure de bismuth et de quinine se présente sous la forme de cristaux d'aspect rectangulaire, de couleur jaune pâle, et de saveur amère et métallique. Il cristallise anhydre et renferme 24,75 p. 100 de bismuth.

Sa solubilité est du même ordre que celle du précédent. L'alcool absolu en dissout 0 g.,25 dans 100 cm<sup>3</sup> et l'alcool méthylique 1 g.,2.

Il est insoluble dans le chloroforme, le benzène, le sulfure de carbone, le tétrachlorure de carbone, l'éther, l'acétone, l'alcool amylique et l'huile d'olive,

L'eau distillée le dissocie à la température ordinaire et l'action prolongée de ce dissolvant enlève complètement la quinine et laisse un composé blanc, amorphe, insoluble, contenant 88,98 p. 100 d'oxyde de bismuth, qui est de l'oxychlorure  $\text{ClBiO}$ .

### C. — Chlorure double neutre :



*Préparation.* — Pour obtenir ce sel qui est particulièrement intéressant par sa teneur en bismuth, nous sommes parti des quantités théoriques correspondant à deux atomes de bismuth pour une molécule de quinine. Nous avons utilisé les solutions suivantes :

|     |   |                                    |                    |
|-----|---|------------------------------------|--------------------|
| I.  | { | Chlorhydrate neutre de quinine.... | 4g.,40             |
|     |   | Eau distillée.....                 | 50 cm <sup>3</sup> |
|     |   | Acide chlorhydrique.....           | 10 cm <sup>3</sup> |
| II. | { | Carbonate de bismuth.....          | 5g.,25             |
|     |   | Eau distillée.....                 | 35 cm <sup>3</sup> |
|     |   | Acide chlorhydrique.....           | 15 cm <sup>3</sup> |

En versant la deuxième solution dans la première, il se forme immédiatement un précipité amorphe qui cristallise en quelques heures. Après l'avoir lavé et essoré, on le dessèche dans le vide phosphorique.

*Analyse.* — En utilisant les méthodes déjà décrites, on obtient pour ce sel la composition centésimale suivante qui correspond à la formule  $\text{BiCl}^3, \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2, 2\text{HCl}$ .

|                     | Trouvé |       | Théorie |
|---------------------|--------|-------|---------|
|                     | I.     | II.   |         |
| Oxyde de bismuth..  | 32,50  | 32,48 | 32,60   |
| Quinine anhydre.... | 46,47  | 45,60 | 45,53   |
| Chlore.....         | 23,39  | 23,55 | 23,54   |

**Propriétés.** — Ce sel se présente en cristaux d'aspect rectangulaire, de couleur jaune pâle, de saveur amère et métallique. Il est anhydre et contient 29,23 p. 100 de bismuth.

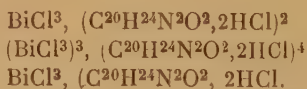
L'alcool absolu le dissout dans la proportion de 0 g.,14 pour 100 cm<sup>3</sup> et l'alcool méthylique dans celle de 0 g.,93.

Il est complètement insoluble dans le chloroforme, le benzène, le tétrachlorure de carbone, le sulfure de carbone, l'éther, l'acétone, l'alcool amylique et l'huile d'olive.

L'eau le dissocie complètement, comme dans le cas des deux chlorures doubles précédemment étudiés, en laissant un produit blanc amorphe et insoluble, contenant 88,77 p. 100 d'oxyde de bismuth et dont la composition est celle de l'oxychlorure de bismuth ClBiO.

**REMARQUE.** — Nous avons essayé d'obtenir des composés plus riches en bismuth, soit en augmentant la quantité de bismuth mise en réaction, soit en changeant les conditions d'acidité, de concentration et de température. Nos efforts n'ont pas été couronnés de succès.

En résumé, par action d'une solution chlorhydrique de carbonate de bismuth sur une solution de chlorhydrate de quinine, il nous a été possible de préparer trois chlorures de bismuth et de quinine :



## CHAPITRE II.

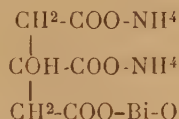
---

### Citrates doubles de bismuth et de quinine.

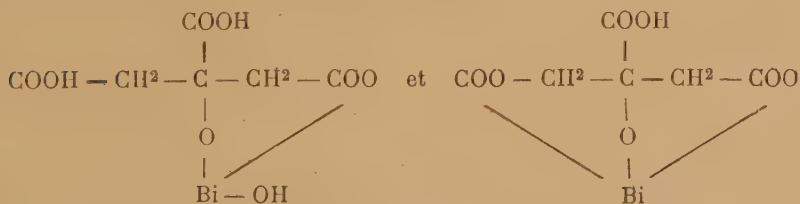
---

Ainsi que nous l'avons déjà dit, la littérature chimique ne mentionne aucune indication sur les chlorures de bismuth et de quinine ; il en est de même pour les citrates doubles.

La formule de citrate de bismuth que nous utiliserons pour la préparation de quelques uns de ces sels a donné lieu à des avis fort différents. FABRÈGUE (1) a isolé un citrate de bismuth ammoniacal et lui a attribué la formule suivante :



Après lui PICON, (2) a étudié cette question et a montré que tous les procédés de préparation connus actuellement conduisent à la formation de deux citrates de bismuth, l'un biacide,  $\text{C}^6\text{O}^7\text{H}^6\text{BiOH}$ , l'autre monoacide,  $\text{C}^6\text{O}^7\text{H}^5\text{Bi}$ , dont les formules développées sont les suivantes :



(1) FABRÈGUE. — Th. Dipl. Pharm. sup., Montpellier, 1925.

(2) PICON. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1927, 8, 5, 62.

Le sel biacide perd une molécule d'eau à l'étuve à 105° et correspond à la formule  $C^6O^7H^5Bi$ .

La composition des sels mono et diammoniques que cet auteur a préparés confirme ces formules.

Dans un mémoire publié en 1927, FABRÈGUE (1) indique que le citrate de bismuth et d'urotropine dont il donne une préparation « ne paraît pas constituer une combinaison définie, mais plutôt un complexe plus ou moins colloïdal, sorte de produit d'addition ». Les citrates doubles de bismuth et des bases organiques sont donc ici fort peu connus.

Nous décrirons ci-après les modes de préparation et les propriétés des citrates de bismuth et de quinine que nous avons réussi à isoler à l'état de pureté.

## 1. — CITRATES ACIDES DOUBLES DE BISMUTH ET DE QUININE.

### A. — Citrate acide



**Préparation :** 1<sup>er</sup> PROCÉDÉ. — On dissout 4 g.,13 de citrate de bismuth biacide dans une solution d'ammoniaque officinale diluée à 10 p. 100 en volume, employée en quantité suffisante pour obtenir une liqueur limpide. On chauffe doucement à l'ébullition, pour chasser l'excès d'ammoniaque, jusqu'à l'apparition d'une mince pellicule à la surface du liquide.

D'autre part, une solution de 8 g.,80 de chlorhydrate neutre de quinine dans 300 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide citrique à 2 g.,5 p. 100 cm<sup>3</sup> est chauffée à feu nu ; sans interrompre l'ébullition, on verse dans cette solution le liquide bismuthique par petites quantités, en agitant, de

(1) FABRÈGUE. — *Revue Médicale de France et des Colonies*, 1927.

façon que le précipité léger qui se forme à chaque addition disparaisse.

Quand l'opération est terminée, on abandonne au refroidissement. La cristallisation commence aussitôt ; lorsqu'elle est complète, on recueille le produit et on l'essore sur un entonnoir de porcelaine à plaque perforée.

Le produit ainsi obtenu retient une assez forte proportion d'ammoniac qu'il est nécessaire d'éliminer par des lavages. Deux ou trois séjours successifs de 24 heures dans 30 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse d'acide citrique à 2 p. 100 permettent d'obtenir un sel suffisamment pur. Il est facile de suivre cette purification, en exécutant après chaque lavage un dosage de l'ammoniac sur le produit desséché à poids constant dans le vide en présence d'anhydride phosphorique. Pour cela, nous avons utilisé la méthode suivante qui nous a donné 0,84 p. 100 d'ammoniac après un premier lavage et 0,40 p. 100 après un second.

Dans un ballon de 500 cm<sup>3</sup>, on place une prise d'essai de 2 à 3 grammes, exactement pesée. On ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de lessive de soude. L'appareil est complété par un tube à boule de DELATTRE et par un réfrigérant. On distille environ 100 cm<sup>3</sup> et l'on recueille tout le gaz ammoniac déplacé dans un excès d'acide sulfurique décimormal.

En dosant l'acide resté libre par de l'eau de baryte titrée, en présence de tournesol d'orcine, on a par un calcul simple le pourcentage d'ammoniac contenu dans le citrate analysé.

2° PROCÉDÉ. — Nous avons pu obtenir ce même citrate à partir du chlorure double correspondant, en employant le procédé suivant :

On pulvérise finement au mortier le mélange :

|                                                                                                     |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Chlorure double $\text{BiCl}_3(\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^3, 2 \text{HCl})^2$ ... | 5 g. |
| Citrate de sodium officinal.....                                                                    | 8 g. |

On jette ce mélange par petites quantités dans 200 cm<sup>3</sup> de solution d'acide citrique à 2,50 p. 100, portée et maintenue à l'ébullition. On agite et on attend avant chaque nouvelle addition que la solution soit complète. L'opération étant terminée, on laisse refroidir ; la cristallisation commence presque aussitôt.

Après 24 heures de repos, on essore le produit sur un entonnoir de porcelaine à plaque perforée ; puis on le lave par trois séjours successifs de 24 heures dans 100 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide citrique à 2 p. 100. A ce moment, il ne contient que très peu de sodium qui se décèle au cours de la calcination par la formation, dans le fond d'un creuset de quartz, d'un verre transparent et très fusible. Après un dernier essorage aussi complet que possible, on le dessèche dans le vide en présence d'anhydride phosphorique.

**Analyse.** — L'analyse complète des citrates de bismuth et de quinine comporte les dosages du bismuth, de la quinine, de l'acide citrique, de l'acidité libre et de l'eau.

*Dosage du bismuth.* — Il se fait par calcination lente d'une prise d'essai, voisine de 0 g.,75, dans un creuset de quartz couvert. On reprend les cendres par quelques gouttes d'acide azotique et l'on calcine à nouveau jusqu'à ce que l'oxyde jaune formé soit exempt de globule métallique provenant de la réduction de l'oxyde par la matière organique. Après une très légère fusion, on pèse.

*Dosage de la quinine.* — On procède à ce dosage exactement comme dans le cas des chlorures doubles.

*Dosage de l'acidité libre et de l'acide citrique total.* — Ces deux opérations se font successivement sur la même prise d'essai. Celle-ci, voisine de 1 g., est dissoute dans 400 à 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée neutre. Dans cette liqueur, en présence de phtaléine du phénol, on verse à froid de la

soude normale. Chaque centimètre cube de cette liqueur titrée représente le millième du poids moléculaire d'un corps contenant une fonction acide libre par molécule. Si l'on connaît le P. M. de la substance titrée, on peut déduire de ce dosage le nombre de fonctions acides libres que possède une molécule du corps. Soient  $n$  le nombre de centimètres cubes de soude normale employé,  $p$  la prise d'essai, et P. M. le poids moléculaire du corps analysé, le nombre de fonctions acides libres, COOH, par molécule est donné par la relation :  $\frac{p \times \text{P.M.}}{n \times 1000}$ .

Pour doser l'acide citrique total, on verse dans la solution précédente un excès de soude normale (10  $n$ ) cm<sup>3</sup> par exemple, pour avoir en tout 10 cm<sup>3</sup> de liqueur alcaline. On maintient 15 minutes à l'ébullition. Après refroidissement on filtre pour éliminer la quinine, précipitée à l'état de base, et le bismuth insolubilisé. Dans la liqueur filtrée, qui doit être colorée en rouge si l'on a un excès de soude, on ajoute 10 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique normal. La liqueur redevient incolore et l'on verse alors avec une burette graduée N cm<sup>3</sup> de soude normale jusqu'à virage rose. Si  $p$  est la prise d'essai, et si l'on tient compte de ce que l'acide citrique anhydre a pour poids moléculaire 192 et qu'il possède trois fonctions acides, la quantité d'acide citrique contenue dans 100 parties de sel double est égale à :

$$\frac{N \times 0,192 \times 100}{3 \times p}, \text{ soit encore } \frac{N}{p} \times 6,4.$$

*Eau. — Perte de poids à 100°.* — Par séjour à l'étuve à 100-105° jusqu'à poids constant, on dose la quantité d'eau que ce sel perd à cette température, soit par déshydratation, soit par anhydrification du citrate de bismuth.

En employant les méthodes analytiques que nous venons de décrire, nous avons obtenu pour le citrate

double de bismuth et de quinine, préparé par les deux procédés indiqués en tête de ce chapitre, la composition centésimale suivante, qui correspond à la formule  $C^6O^7H^6$ ,  $BiOH$  ( $C^6O^7H^8$ ,  $C^{20}H^{24}N^2O^2$ )<sup>2</sup>,  $2 H^2O$ .

|                                                    | 1 <sup>er</sup> procédé |       | 2 <sup>e</sup> procédé |       | Théorie |
|----------------------------------------------------|-------------------------|-------|------------------------|-------|---------|
|                                                    | I                       | II    | I                      | II    |         |
| Oxyde de bismuth.....                              | 15,81                   | 15,60 | 15,74                  | 15,76 | 15,63   |
| Quinine anhydre.....                               | 43,82                   | 43,51 | 43,10                  | 43,77 | 43,69   |
| Acide citrique anhydre.                            | 38,54                   | 39,51 | 40,62                  | 39,88 | 38,84   |
| Acidité libre exprimée<br>en fonctions $CO^2H$ ... | 4,4                     | 4,2   | 4,8                    | 4,9   | 4       |
| Eau (perte de poids à<br>100°) .....               | 3,62                    | 3,58  | 3,86                   | 3,70  | 3,64    |

**Propriétés.** — Ce citrate double, obtenu par l'un ou l'autre des procédés décrits, est une poudre blanche, parfaitement cristallisée en fines aiguilles prismatiques. Sa saveur est amère et métallique.

Il est constitué par une molécule de citrate biacide de bismuth et deux molécules de citrate acide de quinine, et cristallise avec deux molécules d'eau. Il contient 14,02 p. 100 de bismuth. Par séjour à l'étuve à 100-105°, il perd 3 molécules d'eau, dont l'une provient de l'anhydrification du citrate de bismuth.

En conséquence, il possède alors la formule :  $C^6O^7H^5Bi$ , ( $C^6O^7H^8$ ,  $C^{20}H^{24}N^2O^2$ )<sup>2</sup> et renferme 14,55 p. 100 de métal-  
loïde.

Il est faiblement, mais complètement soluble dans l'eau distillée à la température ordinaire, dans la proportion de 0 g.,35 dans 100 cm<sup>3</sup>. Il est plus soluble dans les solutions sucrées : c'est ainsi que 100 cm<sup>3</sup> de saccharose à 10 p. 100 en dissolvent 0 g.,95. Il est insoluble dans l'alcool absolu, l'éther, le chloroforme, le benzène, le tétrachlorure de carbone, le sulfure de carbone et l'huile d'olive.

**B. — Citrate acide :**



*Préparation.* — PREMIER PROCÉDÉ. — On part du citrate de bismuth et on opère exactement dans les mêmes conditions que pour le sel précédent, mais avec les solutions suivantes :

|                                  |                     |
|----------------------------------|---------------------|
| Citrate de bismuth bi-acide..... | 4 g.,15             |
| Eau ammoniacale à 10 p. 100...   | q. s.               |
| Chlorydrate neutre de quinine... | 4 g.,40             |
| Acide citrique.....              | 6 g.                |
| Eau distillée.....               | 200 cm <sup>3</sup> |

Lorsque le produit est cristallisé, on le lave par un séjour de 24 heures dans une solution d'acide citrique à 2 p. 100. Comme, après ce premier lavage, il contient encore 0,78 p. 100 d'ammoniac, on procède à une dernière opération semblable ; il ne contient plus alors que 0,20 p. 100 de cette impureté.

DEUXIÈME PROCÉDÉ. — De même que pour le citrate précédent, on peut obtenir ce sel par double décomposition entre le chlorure double correspondant et le citrate de sodium. On utilise les quantités suivantes :

|                                                                                             |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Chlorure $\text{BiCl}^3, \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2, 2\text{HCl} \dots$ | 50 g. |
| Citrate de sodium officinal.....                                                            | 50 g. |

Ce mélange, finement pulvérisé, est dissout à l'ébullition dans 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée contenant 6 g. d'acide citrique. Après refroidissement, quand la cristallisation est complète, on lave le produit par deux séjours successifs dans une solution d'acide citrique à 2 p. 100, on l'essore et on le dessèche.

*Analyse.* — L'application des procédés analytiques, que nous avons décrits, permet d'attribuer à ce corps la formule  $C^6O^7H^6BiOH$ ,  $C^6O^7H^8$ ,  $C^{20}H^{24}N^2O^2$ , correspondant à la composition centésimale suivante :

|                                                                       | 1 <sup>er</sup> procédé |       | 2 <sup>e</sup> procédé |       | Théorie |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------|------------------------|-------|---------|
|                                                                       | I                       | II    | I                      | II    |         |
| Oxyde de bismuth.....                                                 | 24,54                   | 24,69 | 24,55                  | 24,70 | 24,91   |
| Quinine anhydre.....                                                  | 33,49                   | 34,81 | 33,69                  | 33,81 | 34,80   |
| Acide citrique anhydre.                                               | 42,64                   | 40,79 | 41,89                  | 39,97 | 41,24   |
| Acidité libre exprimée<br>par le nombre de<br>fonctions $CO^2H$ ..... | 3,7                     | 3,6   | 3                      | 3,3   | 3       |
| Eau (perte de poids à<br>100°).....                                   | 1,88                    | 1,90  | 1,90                   | 1,94  | 1,93    |

*Propriétés.* — Ce citrate, obtenu de l'une ou de l'autre façon, est une poudre blanche, parfaitement cristallisée en fines aiguilles prismatiques. Sa saveur est amère et métallique.

Il est formé d'une molécule de citrate de bismuth biacide et d'une molécule de citrate acide de quinine. Il contient 22,34 p. 100 de bismuth. Par séjour à l'étuve à 100-105°, il perd une molécule d'eau par suite de l'anhydrification du citrate de bismuth. Il a alors pour formule :  $C^6O^7H^5Bi$ ,  $C^6O^7H^8$ ,  $C^{20}H^{24}N^2O^2$  et renferme 22,78 p. 100 de ce métal-  
loïde.

Il est faiblement, mais complètement soluble dans l'eau distillée dans la proportion de 0 g.,25 pour 100 cm<sup>3</sup>. Le même volume de solution de saccharose à 10 p.100 en dissout 0 g.,98. Il est insoluble dans l'alcool absolu, l'éther, le chloroforme, le benzène, le tétrachlorure de carbone, le sulfure de carbone et l'huile d'olive.

### C. — Citrate acide :



*Préparation.* — On opère exactement de la même façon que pour les deux citrates doubles précédents, mais en utilisant les deux solutions suivantes :

|                                             |                     |
|---------------------------------------------|---------------------|
| Citrate de bismuth. ....                    | 8 g., 30            |
| Eau ammoniacale au 1/10 <sup>e</sup> . .... | q. s.               |
| Chlorhydrate de quinine. ....               | 4 g., 40            |
| Acide citrique cristallisé. ....            | 10 g.               |
| Eau distillée. ....                         | 350 cm <sup>3</sup> |

Après 24 heures de séjour dans les eaux mères, le produit est essoré sur un entonnoir de porcelaine à plaque perforée. On le met alors en contact pendant 24 heures avec 50 cm<sup>3</sup> d'une solution d'acide citrique à deux pour 100. Après ce premier lavage, il contient 1,44 p. 100 d'ammoniac dans un cas, 1,20 p. 100 dans un autre. On procède à une deuxième opération indentique : on trouve 1 p. 100 et 0,95 p. 100 de cette impureté. Enfin un troisième lavage donne un produit qui ne contient plus que 0,14 et 0,20 p. 100 d'ammoniac.

*Analyse.* — La composition centésimale déterminée par l'analyse correspond bien à celle que l'on calcule pour la formule  $(\text{C}^6\text{O}^7\text{H}^6\text{BiOH})^2 \text{C}^6\text{O}^7\text{H}^8, \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2$ .

|                                                                        | Trouvé |       | Théorie |
|------------------------------------------------------------------------|--------|-------|---------|
|                                                                        | I      | II    |         |
| Oxyde de bismuth. ....                                                 | 34,14  | 34,62 | 34,47   |
| Quinine anhydre. ....                                                  | 23,88  | 23,67 | 24,07   |
| Acide citrique. ....                                                   | 41,83  | 41,10 | 42,70   |
| Acidité libre exprimée par le<br>nombre de fonctions CO <sup>2</sup> H | 5,2    | 5,3   | 5       |
| Eau (perte de poids à 100°). .                                         | 2,81   | 2,63  | 2,67    |

**Propriétés.** — Ce citrate est aussi une poudre blanche cristallisée en fines aiguilles prismatiques. La saveur est amère et métallique.

Il est formé de deux molécules de citrate biacide de bismuth et d'une molécule de citrate acide de quinine. Il contient 30,90 p. 100 de bismuth. A l'étuve à 100-105°, il perd deux molécules d'eau provenant de l'anhydrification du citrate de bismuth ; il possède alors la formule :  $(C^6O^7H^5Bi)^2, C^6O^7H^8, C^{20}H^{24}N^2O^2$  et renferme 31,75 p. 100 de ce métalloïde,

Il est très faiblement soluble dans l'eau, dans la proportion de 0 g.,30 pour 100 cm<sup>3</sup> et insoluble dans l'alcool absolu, l'éther, le chloroforme, le benzène, le tétrachlorure de carbone, le sulfure de carbone et l'huile d'olive.

## II. — CITRATES DOUBLES DE BISMUTH ET DE QUININE NEUTRE ET BASIQUE.

En préparant les citrates acides de bismuth et quinine à partir des chlorures doubles, nous avons constaté que si nous opérions en milieu neutre, c'est à-dire sans acide citrique, la solution ne se faisait pas, mais que le chlorure par double décomposition avec le citrate de sodium se transformait en citrate double cristallisé.

Nous allons donner la préparation des deux sels que nous avons ainsi obtenus.

### D — Citrate basique $C^6O^7H^6BiOH (C^{20}H^{24}N^2O^2)^2$ .

**Préparation.** — On pulvérise finement les produits suivants :

|                                                              |       |
|--------------------------------------------------------------|-------|
| Chlorure double $BiCl^3 (C^{20}H^{24}N^2O^2, 2 HCl)^2$ ..... | 20 g. |
| Citrate de sodium officinal .....                            | 15 g. |

Sur ce mélange on verse 600 cm<sup>3</sup> d'eau distillée bouillante et on agite jusqu'à ce que la double décomposition soit complète, ce dont on s'aperçoit par la formation d'un volumineux précité blanc cristallisé; après une journée de repos, on recueille et on essore. Puis on lave par contact de 24 heures avec 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée (sans acide citrique) et l'on recommence trois fois cette opération, afin d'obtenir un produit qui ne contienne que peu de sodium.

En effet, malgré de nombreux lavages, nous n'avons jamais pu nous débarrasser complètement du sodium, aussi avons-nous jugé utile de doser cet élément pour suivre la purification.

Le sodium peut-se déceler au cours du dosage du bismuth par calcination dans un creuset de quartz. En effet la présence de cet élément entraîne la formation d'un verre transparent incolore caractéristique et très fusible que l'on distingue dans le fond du creuset.

Pour apprécier la teneur en sodium du produit isolé, nous avons utilisé le procédé suivant qui nous a donné de bons résultats. Une prise d'essai voisine de 2 g. est calcinée à douce température dans une petite capsule. On détruit ainsi l'acide citrique et la quinine. Le résidu est épuisé par de l'eau distillée contenant 5 p. 100 d'acide chlorhydrique, la liqueur ainsi obtenue, filtrée pour séparer le charbon, contient le bismuth et le sodium. On élimine complètement le bismuth en faisant passer un courant d'hydrogène sulfuré et en filtrant. La liqueur est alors évaporée au bain-marie et réduite à 10 cm<sup>3</sup>. Dans un creuset taré, on continue l'évaporation et le résidu est calciné très lentement d'abord, puis au rouge faible assez longuement. Il ne reste plus que du chlorure de sodium que l'on pèse.

Appliquée au citrate  $C^6O^7H^6BiOH$ ,  $(C^{20}H^{24}N^2O^2)^2$ , cette méthode nous a permis de suivre la purification de ce sel

au cours des lavages. Après chaque séjour de 24 heures dans l'eau distillée, le citrate a été essoré et séché à poids constant : cinq lavages ont été ainsi exécutés, et nous avons eu les résultats suivants :

|                    | Prise d'essai | Poids<br>de NaCl | Na <sup>2</sup> O<br>p. 100 | Sodium<br>p. 100 |
|--------------------|---------------|------------------|-----------------------------|------------------|
|                    | g.            | g.               |                             |                  |
| Premier lavage.... | 1,4026        | 0,0380           | 1,43                        | 1,06             |
| Deuxième lavage..  | 1,2408        | 0,0264           | 1,13                        | 0,86             |
| Troisième lavage.. | 1,3304        | 0,0260           | 1,03                        | 0,76             |
| Quatrième lavage.. | 1,2220        | 0,0232           | 0,92                        | 0,68             |
| Cinquième lavage . | 1,7938        | 0,0312           | 0,92                        | 0,68             |

La purification n'étant pas complète, même après 5 lavages, et les chiffres variant peu, nous n'avons fait par la suite que trois lavages.

**Analyse.** — L'analyse a donné les résultats ci-dessous, correspondant à la composition centésimale pour  $\text{C}^6\text{O}^7\text{H}^5\text{BiOH}(\text{C}^{21}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2)^2$ .

|                                   | Trouvé |       | Théorie |
|-----------------------------------|--------|-------|---------|
|                                   |        |       |         |
| Oxyde de bismuth. ....            | 20,63  | 20,69 | 21,62   |
| Quinine anhydre. ....             | 60,66  | 60,00 | 60,00   |
| Acide citrique anhydre.....       | 18,02  | 18,42 | 17,89   |
| Eau (perte de poids à 100°). .... | 1,90   | 1,80  | 1,67    |

**Propriétés.** — Ce citrate se présente sous la forme d'une poudre blanche, complètement cristallisée en fines aiguilles prismatiques, de saveur amère et métallique. Il contient 19,38 p. 100 de bismuth. A 100°, il perd une molécule d'eau provenant de l'anhydrification du citrate acide de bismuth. Il renferme alors 19,71 p. 100 de bismuth et correspond à la formule  $\text{C}^6\text{O}^7\text{H}^5\text{Bi}, 2 \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2$ . Il est peu soluble dans l'eau (0 g., 29 dans 100 cm<sup>3</sup>) et insoluble dans les dissolvants usuels, alcool, éther, chlo-

roforme, benzène, tétrachlorure de carbone. En contact avec une solution d'acide citrique, il donne le citrate acide correspondant :  $C^6O^7H^6BiOH$  ( $C^{20}H^{24}N^2O^2.C^6O^7H^8$ )<sup>2</sup>, ce dont nous nous sommes assuré par l'analysé.

**E. — Citrate neutre**  $C^6O^7H^6BiOH$ ,  $C^{20}H^{24}N^2O^2$ .

*Préparation.* — On pulvérise finement au mortier les produits suivants :

|                                                           |       |
|-----------------------------------------------------------|-------|
| Chlorure double $BiCl^3$ , $C^{20}H^{24}N^2O^2.HCl$ ..... | 15 g. |
| Citrate de sodium officinal.....                          | 15 g. |

Sur ce mélange, on jette 600 cm<sup>3</sup> d'eau distillée bouillante et l'on agite jusqu'à ce que la double décomposition soit complète, ce que l'on voit comme dans la préparation du citrate basique. Après 24 heures, on essore le produit, puis on fait trois lavages successifs de 24 heures chacun dans 50 à 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, en pratiquant un essorage aussi complet que possible après chaque lavage.

Ce sel contient du sodium et nous en avons suivi la purification comme pour le citrate précédent :

|                     | Prise d'essai | Poids<br>de NaCl | Na <sup>2</sup> O<br>p. 100 | Sodium<br>p. 100 |
|---------------------|---------------|------------------|-----------------------------|------------------|
|                     | —<br>g.       | —<br>g.          | —                           | —                |
| Premier lavage....  | 2,2000        | 0,0948           | 2,28                        | 1,69             |
| Deuxième lavage. .  | 2,1080        | 0,0556           | 1,39                        | 1,03             |
| Troisième lavage. . | 2,0924        | 0,0528           | 1,33                        | 0,98             |

*Analyse.* — Ainsi lavé, ce citrate nous a donné la composition suivante, correspondant à la formule  $C^6O^7H^6BiOH$ ,  $C^{20}H^{24}N^2O^2$  :

|                                  | Trouvé | Théorie |
|----------------------------------|--------|---------|
| Oxyde de bismuth.....            | 30,93  | 31,12   |
| Quinine anhydre.....             | 41,97  | 42,84   |
| Acide citrique anhydre . . . . . | 24,98  | 25,82   |
| Eau (perte de poids à 100°)..... | 2,66   | 2,80    |
|                                  |        | 31,39   |
|                                  |        | 43,84   |
|                                  |        | 25,98   |
|                                  |        | 2,43    |

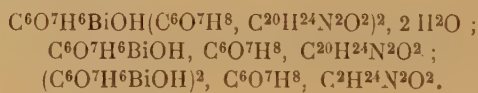
*Propriétés.* — Ce sel se présente sous la forme d'une poudre blanche, complètement cristallisée en fines aiguilles microscopiques, de saveur amère et métallique renfermant 28,14 p. 100 de bismuth. Il est neutre, comme il est possible de s'en assurer par alcalimétrie ; en effet, la quinine sature les deux fonctions acides du citrate de bismuth. A 100°, il perd une molécule d'eau provenant de l'anhydrification du citrate de bismuth. Il contient alors 28,83 p. 100 de métal et correspond à la formule  $C^6O^7H^5Bi, C^{20}H^{24}N^2O^2$ .

L'eau en dissout 0 g.,28 par 100 cm<sup>3</sup> ; il est insoluble dans les dissolvants usuels : alcool, éther, chloroforme, benzène.

Par simple contact de 24 heures avec une solution d'acide citrique, il donne le citrate acide correspondant :  $C^6O^7H^6BiOH, C^6O^7H^8, C^{20}H^{24}N^2O^2$ .

En résumé, soit par combinaison du citrate biacide de bismuth avec le citrate de quinine, soit par double décomposition entre un chlorure double et le citrate de sodium, nous avons pu isoler à l'état cristallisé cinq citrates de bismuth et de quinine.

1° Trois sels acides.



2° Un sel neutre :



3° Un sel basique :



## CHAPITRE III.

---

### Ferrocyanures de bismuth et de quinine.

---

On connaît des combinaisons de l'acide ferrocyanhydrique avec le bismuth et avec la quinine, mais les sels doubles de bismuth et de quinine n'ont pas encore été signalés.

ATTERBERG (1) en 1875 a obtenu par l'action de l'azotate de bismuth sur le ferrocyanure de potassium, un précipité jaunâtre auquel il attribue la formule  $\text{Fe}(\text{CN})^6\text{BiK}$ ,  $7\text{H}_2\text{O}$ . L'année suivante, WYROUBOFF (2) prépare deux combinaisons du bismuth et de l'acide ferrocyanhydrique. Par la même méthode, il précipite le même sel qu'ATTERBERG, mais il n'attribue à ce composé que quatre molécules d'eau. En partant de l'acide ferrocyanhydrique lui-même, il obtient un ferrocyanure de bismuth correspondant à la formule  $\text{Fe}(\text{CN})^6\text{Bi}^2$ ,  $5\text{H}_2\text{O}$ , dans lequel le métalloïde serait bivalent.

Enfin, FABRÈGUE (3), toujours en faisant agir le prussiate jaune sur l'azotate de bismuth en solution dans la mannite, obtient un composé amorphe qui aurait pour formule :



Quant aux combinaisons de l'acide ferrocyanhydrique avec la quinine, elles ont d'abord été signalées par

(1) ATTERBERG. — *Bull. Soc. Ch.*, 1875, (2), 24, 355.

(2) WYROUBOFF. — *Ann. Ch. Ph.*, 1876, (5), 8, 449.

(3) FABRÈGUE. — *Th. Dipl. Ph. Sup.*, Montpellier, 1925.

BERTAZZI (1), puis par DOLLFUS (2) qui a préparé des sels neutre et acide par action d'une solution alcoolique d'acide ferrocyanhydrique sur une solution alcoolique de quinine.

BECKURTS (3), étudiant les ferrocyanhydrates d'alcaloïdes en général, a préparé le sel acide de quinine, en faisant agir une solution acide de cet alcaloïde sur une solution aqueuse concentrée et fraîchement préparée de prussiate jaune : c'est un composé amorphe ayant pour formule  $\text{Fe}(\text{CN})^6\text{H}^4, \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2$ . Enfin le Codex de 1884 signale un ferrocyanhydrate de quinine ayant pour formule  $\text{Fe}(\text{CN})^6\text{H}^4, \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2, 2\text{H}^2\text{O}$ .

Avant d'exposer les résultats que nous avons obtenus dans la préparation du sel double de bismuth et de quinine, nous donnerons ceux que nous avons déterminés pour contribuer à l'étude des combinaisons de l'acide ferrocyanhydrique soit avec le bismuth, soit avec la quinine.

### Ferrocyanure de bismuth et de potassium :



*Préparation.* — Nous utilisons la méthode de FABRÈGUES et préparons ce sel en précipitant une solution contenant 19 g ,4 d'azotate de bismuth cristallisé dans 100 cm<sup>3</sup> de solution de mannite à 10 p. 100 par une liqueur renfermant 12 g.,66 de ferrocyanure de potassium dans 50 cm<sup>3</sup> de la même solution sucrée. On obtient un précipité jaune, verdissant légèrement à l'air, ne cristallisant pas, même après un temps de contact assez long avec les eaux mères. Après essorage, il contient beaucoup d'acide azotique dont on peut le débarrasser par deux ou trois séjours de 24 heures dans une solution de mannite à 5 p. 100. Après un dernier essorage, on le dessèche à l'air, puis dans le vide

(1) BERTAZZI. — *Berzelius Jahresber*, **23**, 264.

(2) DOLLFUS. — *Lieb. Ann.*, 1848, **65**, 212.

(3) BECKURTZ. — *Arch. der Pharm.*, 1890, **228**, 347.

en présence d'anhydride phosphorique, jusqu'à poids constant, avant de procéder à son analyse.

*Analyse.* — Sur la même prise d'essai, voisine de 1 g. on dose successivement le bismuth, le fer et le potassium. On procède d'abord à la calcination pour détruire la matière organique. Le résidu est repris par l'acide chlorhydrique dilué et bouillant.

*Dosage du bismuth* — Après filtration, on précipite le bismuth par un courant prolongé d'hydrogène sulfuré. On recueille ce précipité et on le lave avec les précautions habituelles. Les eaux de filtration sont mises de côté pour la suite de l'analyse. Le précipité est traité par l'acide azotique dilué à l'ébullition; on filtre pour séparer le soufre provenant de la décomposition du sulfure.

On précipite alors le bismuth par une solution de carbonate d'ammonium à 20 p. 100 après l'avoir partiellement neutralisé par l'ammoniaque jusqu'à apparition d'un louche. On porte au bain-marie bouillant pendant 15 minutes et l'on recueille le carbonate de bismuth formé. On pèse après transformation en oxyde jaune de bismuth.

*Dosage du fer.* — Pour doser le fer, on porte à l'ébullition la liqueur séparée du bismuth, additionnée de 3 à 4 cm<sup>3</sup> d'acide azotique pour peroxyder le métal. Il se forme aussi un peu de soufre que l'on sépare par filtration, puis on précipite le fer à l'état d'oxyde  $\text{Fe}^2\text{O}^3$ , en ajoutant de l'ammoniaque en excès; on le pèse après calcination. Le poids ainsi obtenu, multiplié par 2,7 donne la quantité d'acide ferrocyanhydrique contenu dans la prise d'essai.

*Dosage du potassium.* — Le potassium se dose dans la liqueur privée de bismuth et de fer. On évapore au bain-marie pour réduire à un volume de 20-25 cm<sup>3</sup>. Puis, dans un creuset taré, on continue l'évaporation à sec. Enfin on calcine pour chasser les sels ammoniacaux, et, après addi-

tion de quelques gouttes d'acide sulfurique, on porte au rouge et l'on pèse le sulfate de potassium obtenu.

*Dosage de l'eau.* — On dose l'eau par séjour à l'étuve à 100-105° jusqu'à poids constant d'une deuxième prise d'essai.

C'est en opérant de cette façon que nous avons pu attribuer au ferrocyanure de bismuth et de potassium, que nous avons obtenu, la formule  $\text{Fe}(\text{CN})^6\text{BiK}, 2\text{H}^2\text{O}$ .

|                            | Trouvé |       | Théorie |
|----------------------------|--------|-------|---------|
|                            | I      | II    |         |
| Oxyde de bismuth .....     | 46,78  | 46,41 | 46,86   |
| Acide ferrocyanhydrique... | 42,83  | 43,18 | 43,63   |
| Potassium .....            | 7,27   | 7,54  | 7,87    |
| Eau .....                  | 7,49   | 7,85  | 7,27    |

Nous avons donc le même sel qu'ATTERBERG, sauf en ce qui concerne le nombre de molécules d'eau : cette différence provient sans doute de ce que le sel que nous avons préparé est déshydraté en présence d'anhydride phosphorique. Il diffère du sel obtenu par FABRÈGUE par la même méthode.

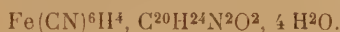
## FERROCYANHYDRATES DE QUININE.

### A. — Ferrocyanhydrate acide de quinine.

*Préparation.* — Nous le préparons par la méthode de BECKURTS en précipitant une solution acide de quinine contenant pour 100 cm<sup>3</sup>, un centième de molécule de chlorhydrate de quinine, soit 4 g.,42 et 5 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique, par une solution de ferrocyanure de potassium renfermant un centième de molécule, soit 4 g.,22 dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau. Le précipité jaune orangé qui se forme est

amorphe et ne cristallise pas, même après plusieurs jours. La cristallisation n'est pas obtenue davantage en augmentant l'acidité de la solution d'alcaloïde. Le produit essoré est desséché dans le vide.

*Analyse.* — L'analyse se fait en traitant une prise d'essai de 50 centigrammes dans un petit mortier, par de l'ammoniaque diluée. Dans une ampoule à décantation, on extrait la quinine par le chloroforme ; après évaporation et séjour à l'étuve jusqu'à poids constant, on pèse l'alcaloïde. La liqueur aqueuse est évaporée au bain-marie pour chasser le chloroforme, et après acidification par l'acide sulfurique, on dose l'acide ferrocyanhydrique par une solution décimale de permanganate de potassium. Le sel obtenu répond à la composition centésimale suivante correspondant à la formule :



|                              | T r o u v é |       | Théorie |
|------------------------------|-------------|-------|---------|
|                              | I           | II    |         |
| Quinine anhydre.....         | 52,17       | 52,67 | 52,94   |
| Acide ferrocyanhydrique..... | 35,04       | 35,20 | 35,29   |
| Eau .....                    | 11,93       | 11,87 | 11,76   |

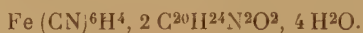
*Propriétés.* — C'est un sel amorphe, de couleur jaune-verdâtre, très peu soluble dans l'eau et de saveur très amère. A 100° il perd 4 molécules d'eau et devient vert foncé.

#### B.— Ferrocyanhydrate neutre de quinine.

*Préparation.* — Pour préparer ce sel par une méthode analogue à la précédente, il ne suffit pas de faire réagir une molécule de ferrocyanure de potassium sur deux mo-

lécules de quinine, car, avec une grande acidité, on reproduit le sel acide précédent. On obtient un bon résultat en mélangeant une solution contenant deux centièmes de molécule d'alcaloïde, soit 8 g.,82 de chlorhydrate neutre dans 200 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique à 2 p. 100 et une solution renfermant un centième de molécule de ferrocyanure de potassium, soit 4 g.,22 dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau. On obtient un précipité rouge-brun qui cristallise dans le système clinorhombique.

*Analyse.* — Ces cristaux essorés et desséchés dans le vide en présence d'anhydride phosphorique donnent à l'analyse une composition correspondant à la formule :



|                                   | Trouvé |       |       | Théorie |
|-----------------------------------|--------|-------|-------|---------|
|                                   | I      | II    | III   |         |
| Quinine anhydre. . . . .          | 69,09  | 68,54 | 68,72 | 69,23   |
| Acide ferrocyanhydrique . . . . . | 21,20  | 25,10 | 23,10 | 23,07   |
| Eau . . . . .                     | 7,50   | 7,20  | 7,72  | 7,70    |

Enfin, par cristallisation lente, nous avons obtenu de très beaux cristaux rouges, contenant 6 molécules d'eau, ayant donc pour formule :  $\text{Fe}(\text{CN})^6\text{H}^4, 2 \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2, 6 \text{H}^2\text{O}$ .

|                           | Trouvé | Théorie |
|---------------------------|--------|---------|
|                           | —      | —       |
| Quinine anhydre . . . . . | 66,51  | 66,66   |
| Acide ferrocyanhydrique.. | 22,12  | 22,22   |
| Eau. . . . .              | 11,11  | 11,11   |

*Propriétés.* — C'est un sel très bien cristallisé dans le système clinorhombique, de couleur rouge brun et de saveur amère. Il est peu soluble dans l'eau, davantage dans l'alcool. A 100°, il perd ses molécules d'eau et se présente alors en cristaux foncés et brillants.

*Remarque.* — En essayant de préparer avec les quantités théoriques un sel basique qui aurait contenu 4 molécules de quinine pour une molécule d'acide, nous n'avons pu que reproduire le sel neutre.

### Ferrocyanure de bismuth et de quinine



Malgré de très nombreux essais, nous n'avons pu obtenir qu'un seul ferrocyanure de bismuth et de quinine de constitution bien déterminée. C'est le sel neutre renfermant une molécule de quinine pour un atome de bismuth.

Nous avons d'abord utilisé, pour tenter la préparation des sels doubles, des solutions d'azotate ou de carbonate de bismuth en milieu très acide que l'on versait dans des solutions de ferrocyanure de quinine. Les produits ainsi obtenus ne contenaient que des traces de bismuth.

Les essais effectués avec des solutions d'azotate de bismuth dans la mannite ou la glycérine, ne nous ont fourni que des produits amorphes et mal définis.

Ce n'est qu'en employant les quantités théoriques de carbonate de bismuth dissous dans l'acide chlorhydrique, de chlorhydrate de quinine et de ferrocyanure de potassium, et en opérant en milieu peu acide, que nous avons pu former le sel que nous allons décrire.

*Préparation.* — On précipite une solution de ferrocyanhydrate neutre de quinine par une liqueur peu acide de bismuth.

On prépare les trois réactifs suivants :

|                                |                    |
|--------------------------------|--------------------|
| Ferrocyanure de potassium..... | 5 g.,30            |
| Eau distillée .....            | 30 cm <sup>3</sup> |

|                                          |                     |
|------------------------------------------|---------------------|
| Chlorhydrate neutre de quinine . . . . . | 4 g., <sup>42</sup> |
| Eau distillée . . . . .                  | 100 cm <sup>3</sup> |
| Acide chlorhydrique . . . . .            | 1 cm <sup>3</sup>   |
| Carbonate basique de bismuth . . . . .   | 2 g., <sup>63</sup> |
| Eau . . . . .                            | 40 cm <sup>3</sup>  |
| Acide chlorhydrique . . . . .            | 10 cm <sup>3</sup>  |

On verse la première dans la seconde, puis la troisième dans le mélange. Il se forme un précipité jaune orange qui cristallise en quelques jours. Après l'avoir essoré une première fois, on le lave avec une solution d'acide chlorhydrique à 5 p. 100 par contact de 24 heures. On l'essore à nouveau de façon aussi complète que possible pour éliminer la plus grande partie des eaux-mères qu'il retient assez abondamment ; enfin on le sèche dans le vide en présence d'anhydride phosphorique.

**Analyse.** — On utilise, pour le bismuth et l'acide ferrocyanhydrique, la méthode de dosage décrite à propos du ferrocyanure de bismuth et de potassium ; pour la quinine, on opère comme dans le cas des chlorures doubles.

L'application de ces procédés analytiques nous a conduit à attribuer à ce sel la formule  $[\text{Fe}(\text{CN})^6]_3\text{Bi}^4$ ,  $[\text{Fe}(\text{CN})^6\text{H}^4$ ,  $2\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2]^2$ ,  $16\text{H}^2\text{O}$  dont la composition centésimale est la suivante :

|                                   | Trouvé |       | Théorie |
|-----------------------------------|--------|-------|---------|
|                                   | I      | II    |         |
| Oxyde de bismuth . . . . .        | 25,69  | 25,79 | 26,56   |
| Quinine anhydre . . . . .         | 36,87  | 37,03 | 37,09   |
| Acide ferrocyanhydrique . . . . . | 30,94  | 30,18 | 30,91   |
| Eau . . . . .                     | 8,17   | 8,37  | 8,24    |

**Propriétés.** — Ce sel se présente sous la forme d'une poudre jaune légèrement verdâtre, de saveur très amère et métallique. L'action prolongée de l'air ou de la chaleur le rend vert foncé.

Il cristallise avec 16 molécules d'eau qu'il perd à la température de  $100^{\circ}$  ; il contient alors 26,03 p. 100 de bismuth.

Le contact prolongé avec l'eau même froide le dissocie ; finalement le résidu insoluble que l'on obtient renferme environ 90 p. 100 d'oxyde de bismuth.

Il est insoluble dans les dissolvants organiques usuels, alcool, éther, chloroforme et benzène.

---

## CHAPITRE IV.

---

### Sulfocyanure de bismuth et de potassium.

---

Les combinaisons de l'acide sulfocyanique avec le bismuth qui ont été décrites sont des sels doubles de bismuth et de potassium, et un sel double de bismuth et de quinoléine.

L. VANINO et O. HAUSER (1) ont obtenu deux sels doubles en faisant agir une solution mannitique de nitrate de bismuth sur les quantités théoriques de sulfocyanure de potassium calculées pour les formules :



A la solution rouge que donne le mélange ainsi formé, ils ajoutent 5 à 6 volumes d'alcool absolu ; ils filtrent pour séparer la mannite et l'azotate de potassium précipités, puis ils évaporent à base température ; enfin ils reprennent le résidu par l'alcool pour le faire cristalliser.

Un sulfocyanure de bismuth et de quinoléine est préparé par la firme allemande KALLÉ (2).

C'est un sel qui s'obtient par action d'une solution mannitique d'azotate de bismuth sur du sulfocyanate de quinoléine et qui a pour formule  $(\text{C}^9\text{H}^7\text{NH}, \text{NCSH})^2, \text{Bi}(\text{SCN})^3$  ; il est employé comme antiseptique sous le nom de « Crurine ».

(1) VANINO et HAUSER. — *Zeit. Anorg. Chim.*, 1901, **28**, 219.

(2) *Journ. Pharm. Chim.*, 1920, **21**, 94.

*Pharm. Zeit.*, 1900, **45**, 842.

KALLÉ. — *D. R. P.*, 86148.

HESSE (1) a préparé deux sulfocyanates de quinine. Le premier qu'il appelle neutre, et qui théoriquement est basique, s'obtient en faisant agir en solutions concentrées et chaudes le chlorhydrate neutre de quinine sur le sulfocyanure de potassium ; il a pour formule  $C^{20}H^{24}N^2O^2$ ,  $NCSH$ ,  $H^2O$ . Le sel qu'il appelle acide, et qui théoriquement est neutre, se prépare en traitant le sel basique précédent par une solution d'acide sulfurique et de sulfocyanate de potassium ; il a pour formule  $C^{20}H^{24}N^2O^2$ ,  $2 NCSH$ ,  $1/2 H^2O$ .

### SULFOCYANATES DE QUININE.

#### A. — Sulfocyanate neutre :



*Préparation.* — Pour préparer ce sel, nous avons trouvé qu'il est plus simple de mélanger à une douce température une solution de chlorhydrate neutre de quinine à 4 g.,42 pour 100 cm<sup>3</sup> d'eau contenant 1 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique et 20 cm<sup>3</sup> de sulfocyanure de potassium à 10 p. 100. On obtient une liqueur qui, par refroidissement, abandonne des cristaux jaune citron en prismes rhomboédriques.

En opérant à froid, il se forme immédiatement des très petits cristaux de même forme, ayant la même constitution et le produit desséché se présente sous la forme d'une poudre jaune pâle, ayant l'aspect du lycopode.

*Analyse.* — Les corps obtenus à chaud (I) ou à froid (II) possèdent une composition centésimale qui correspond à la formule  $C^{20}H^{24}N^2O^2, 2NCSH, 1/4 H^2O$ , après avoir été

(1) HESSE. — *Lieb. Ann. Chem.*, 1876, **181**, 48.

desséché à poids constant dans le vide en présence d'anhydride phosphorique.

|                            | Trouvé |       | Théorie |
|----------------------------|--------|-------|---------|
|                            | I      | II    |         |
| Quinine anhydre. ....      | 73,20  | 73,50 | 73,56   |
| Acide sulfocyanique.. .... | 25,35  | 26,16 | 26,42   |
| Eau. ....                  | 1,16   | 0,98  | 1,00    |

*Propriétés.* — C'est un sel cristallisé, jaune pâle, de saveur amère. Il est soluble dans l'eau et dans l'alcool, mais un excès de sulfocyanate de potassium le précipite de ses solutions. A 100°, il perd  $1/4$  H<sub>2</sub>O.

#### B. — Sulfocyanate basique :



*Préparation.* — Nous l'avons obtenu par la méthode de HESSE, sauf en ce qui concerne la dessiccation que nous avons effectuée dans le vide en présence d'anhydride phosphorique.

*Analyse.* — Le sel ainsi préparé répond à la composition centésimale correspondant à la formule  $\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2, \text{NCSH}$ .

|                          | Trouvé |       | Théorie |
|--------------------------|--------|-------|---------|
|                          | I      | II    |         |
| Quinine anhydre .....    | 84,40  | 84,24 | 84,59   |
| Acide sulfocyanique..... | 15,26  | 14,98 | 15,40   |
| Eau .....                | 0,36   | 0,38  | néant   |

*Propriétés.* — C'est donc un sel anhydre blanc et cristallisé en aiguilles prismatiques. Il est insoluble dans l'eau,

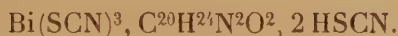
## SULFOCYANURES DE BISMUTH ET DE QUININE.

*Essais préliminaires.* — Nous avons essayé de préparer ces sels doubles en versant une solution acide de sulfocyanure de bismuth et de potassium sur du chlorhydrate de quinine dissous ; par cette méthode nous n'avons obtenu qu'un produit gommeux qui n'a pas cristallisé.

En faisant agir une solution acide d'un sel de bismuth sur du sulfocyanate de quinine, nous n'avons formé qu'un produit non défini, contenant des quantités de métalloïde et d'alcaloïde assez variables.

Ce n'est qu'en employant des réactifs bismuthiques neutres que nous avons pu préparer les deux sulfocyanures neutres de bismuth et de quinine dont nous allons dire quelques mots.

### A. — Sulfocyanure neutre



*Préparation.* — On prépare d'abord une solution neutre de sulfocyanure de bismuth et de potassium en ajoutant 15 cm<sup>3</sup> de sulfocyanure de potassium au cinquième à 4 g.,85 d'azote neutre de bismuth dissous dans 20 cm<sup>3</sup> d'un mélange de glycérine et d'eau à parties égales.

D'autre part on ajoute 10 cm<sup>3</sup> de sulfocyanure de potassium au cinquième à 4 g.,42 de chlorhydrate de quinine dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Il se fait immédiatement un précipité cristallisé de sulfocyanate de quinine que l'on solubilise en chauffant avec précaution. A ce moment, on verse dans cette liqueur le réactif bismuthique et il se fait un précipité jaune orangé qui cristallise en quelques heures.

Le produit obtenu, fortement essoré, contient beaucoup d'acide azotique et il est indispensable de le purifier par plusieurs séjours successifs dans 50 cm<sup>3</sup> d'une solution de glycérine à 10 p. 100. Après un dernier essorage, il est desséché à l'air puis dans le vide en présence d'anhydride phosphorique.

*Analyse.* — Sur la même prise d'essai voisine de 1 g. on dose le bismuth et la quinine. On la dissout à l'ébullition dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique. Puis on fait passer à reflux dans cette liqueur un courant d'hydrogène sulfuré. En filtrant, on sépare le métalloïde qui est sous forme de sulfure insoluble de l'alkaloïde qui reste dans la liqueur.

*Dosage du bismuth.* — Le sulfure de bismuth est lavé, puis dissous à l'ébullition dans 50 cm<sup>3</sup> d'acide azotique à 5 p. 100. On filtre pour séparer le soufre qui provient de la décomposition du sulfure et le bismuth est précipité à l'état de carbonate, comme pour le dosage qui a été décrit à propos des chlorures doubles. Le produit, lavé et desséché, est calciné jusqu'à fusion de l'oxyde de bismuth que l'on pèse.

*Dosage de la quinine.* — Dans la liqueur séparée du bismuth, on élimine l'hydrogène sulfuré au bain-marie bouillant. Après filtration, on alcalinise par l'ammoniaque et l'on extrait l'alkaloïde par le chloroforme. Les liqueurs chloroformiques sont lavées avec de l'eau distillée, comme il a déjà été dit, avant d'être évaporées. Le résidu est desséché à poids constant et pesé.

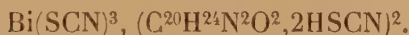
Le dosage de la quinine ne peut se faire directement comme dans tous les cas précédents, car la présence du soufre dans la molécule entraîne la formation de sulfure de bismuth très gênant pour l'extraction de l'alkaloïde par le chloroforme.

*Dosage de l'acide sulfocyanique.* — On le dose volumétriquement par l'azotate d'argent, sur une deuxième prise d'essai voisine de 0 g.,20 dissoute dans 100 cm<sup>3</sup> d'acide azotique à 5 p. 100.

L'application des procédés analytiques ci-dessus nous a conduit à la composition centésimale suivante, correspondant à la formule  $\text{Bi}(\text{SCN})^3, \text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2, 2\text{HSCN}$ .

|                           | Trouvé |       | Théorie |
|---------------------------|--------|-------|---------|
|                           | I      | II    |         |
| Oxyde de bismuth.....     | 27,93  | 28,41 | 28,15   |
| Quinine anhydre.....      | 38,20  | 39,00 | 39,34   |
| Acide sulfocyanique ..... | 34,77  | 35,18 | 35,80   |

#### B. — Sulfocyanure neutre :



*Préparation.* — Par la même méthode, mais en n'employant que la moitié de la solution de sulfocyanure de bismuth et de potassium, nous avons obtenu ce sel contenant pour un atome de bismuth deux molécules de quinine.

*Analyse.* — La composition centésimale est la suivante :

|                           | Trouvé |       | Théorie |
|---------------------------|--------|-------|---------|
|                           | I      | II    |         |
| Oxyde de bismuth.....     | 18,12  | 17,71 | 18,32   |
| Quinine anhydre.....      | 50,80  | 51,36 | 51,18   |
| Acide sulfocyanique ..... | 31,78  | 32,02 | 32,62   |

*Propriétés.* — Ces deux sels se présentent sous la forme de cristaux jaunes, légèrement orangés, du système rhomboédrique. Ils sont dissociés par l'eau qui dissout l'alca-

loïde et laisse un résidu insoluble contenant environ 90 p. 100 d'oxyde de bismuth. Les solutions acides diluées produisent à chaud du sulfure de bismuth qu'il est facile de caractériser par les réactions propres aux sulfures. Enfin, ces sels sont insolubles dans les dissolvants organiques usuels : éther, alcool, chloroforme, benzène.

---

## DEUXIÈME PARTIE.

---

### Etude thérapeutique des chlorures et citrates de bismuth et de quinine.

---

Parmi les sels doubles de bismuth et de quinine dont nous avons décrit la préparation et donné les propriétés au cours de la première partie de notre travail, seuls les chlorures et les citrates seront l'objet de l'étude qui va suivre.

Celle-ci sera divisée en quatre chapitres :

CHAPITRE PREMIER. — Suspensions huileuses et aqueuses.

CHAPITRE DEUXIÈME. — Etude de l'élimination des chlorures et des citrates de bismuth et de quinine.

CHAPITRE TROISIÈME. — Etude de la toxicité des chlorures et des citrates de bismuth et de quinine.

CHAPITRE QUATRIÈME. — Essais thérapeutiques.

---

## CHAPITRE PREMIER.

---

### Préparation des suspensions huileuses et aqueuses.

---

L'insolubilité des chlorures de bismuth et de quinine et la trop faible solubilité des citrates, interdisent leur emploi sous forme de solutions injectables dans un but thérapeutique. Aussi, soit pour étudier la toxicité de ces sels, soit pour suivre leur élimination, soit pour les utiliser comme antisypilitique, la forme médicamenteuse que nous avons employée le plus généralement est la suspension huileuse.

Cependant, avec les citrates qui sont légèrement solubles dans l'eau et qui résistent à l'action dissociante de ce dissolvant, nous verrons qu'il est possible de préparer des suspensions aqueuses et que, dans l'étude de la toxicité par voie endoveineuse sur la Souris, nous avons même utilisé des solutions de ces sels dans le sérum saccharosé isotonique à des concentrations suffisantes pour amener la mort de cet animal.

### SUSPENSIONS HUILEUSES.

Elles peuvent être obtenues, soit par la méthode qui est décrite dans le supplément du Codex de 1926 (1) pour l'obtention des suspensions d'iodobismuthate de quinine et d'oxyde de bismuth hydraté, soit par la méthode que

(1) Codex. — Supp. de 1926, 48 et 49.

donne PICON (1) pour la préparation des ampoules de carbonate de bismuth-

La méthode du Codex utilise l'huile d'olive neutralisée et la graisse de laine anhydre préalablement stérilisées. Nos produits étant cristallisés, nous les desséchons à l'étuve et nous les pulvérisons très finement dans un mortier avant de les passer au tamis de soie n° 150. Puis nous faisons la suspension, avec les précautions indiquées au Codex, dans un mortier soigneusement flambé à l'alcool. La suspension ainsi obtenue est répartie dans des ampoules préalablement stérilisées au four Pasteur à la température de 180°. Enfin la stérilisation est obtenue par trois chauffages successifs à 70°, à 24 heures d'intervalle.

Le plus souvent nous avons préparé les ampoules que nous avons utilisées pour nos essais en tenant compte des observations de PICON, c'est-à-dire :

1° Remplacement du tamisage à sec sur tamis de soie n° 150 par l'écoulement de la suspension huileuse elle-même, faite préalablement au mortier, à travers un tamis de soie n° 200. Il est bien entendu que le produit à mettre en suspension doit être soigneusement desséché à l'étuve à 100°, puis refroidi à l'abri de l'air.

2° Suppression de la lanoline, car l'huile d'olive seule donne une suspension excellente.

3° Remplacement de la tyndallisation à 70° par la stérilisation à 120° pendant vingt minutes, ce qui rend l'opération plus rapide.

Ce mode de stérilisation nous a donné de très bons résultats pour tous nos produits, sauf cependant dans le cas du chlorure double le plus riche en bismuth,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2 \cdot 2 \text{HCl}$ , qui s'est toujours colmaté au fond de l'ampoule en une masse jaunâtre. Aussi pour ce sel,

(1) PICON. — *J. P. C.*, 1926, 4, 5.

nous avons dû fixer à 105° la température à employer et nous l'avons maintenue pendant trente minutes au lieu de vingt.

### SUSPENSIONS AQUEUSES.

Nous avons aussi préparé et mis en ampoules des suspensions de citrates doubles dans le sérum saccharosé ou glucosé isotonique. La suspension est excellente et on la rend facilement homogène par une légère agitation de l'ampoule. Mais la stérilisation ou la tyndallisation entre 60° et 120° est rendue impossible par le fait qu'à ces températures une certaine quantité de produit se dissout, et cristallise en refroidissant : la suspension ne peut donc plus être injectée. L'addition de gomme arabique n'a pas empêché la cristallisation.

Nous avons néanmoins obtenu de très bonnes suspensions en les préparant aseptiquement, avec des appareils et des produits préalablement stérilisés.

Après vingt mois, nous avons constaté qu'aucune de ces suspensions n'avaient cultivé après un séjour à l'étuve à 35°.

*Solutions aqueuses.* — Pour terminer ce chapitre, il nous suffira de dire que les solutions de citrates doubles dans le sérum saccharosé isotonique s'obtiennent très facilement avec un centigramme de sel par cm<sup>3</sup>. La stérilisation se fait à l'autoclave à 120° pendant 20 minutes.

---

## CHAPITRE II.

---

### Etude de l'élimination des chlorures et des citrates de bismuth et de quinine.

---

Depuis plusieurs années, de nombreux auteurs se sont occupés de l'étude du rythme de l'élimination des sels de bismuth, utilisés en thérapeutique comme médicament antisiphylitique.

Les travaux qui ont été publiés sur ce sujet indiquent le plus souvent, outre le sel employé, le moment auquel le métal apparaît dans l'urine et le temps que dure l'élimination par la voie rénale. Le tableau que nous donnons p. 60 résume quelques-uns des résultats qui ont été donnés.

La lecture de ce tableau montre que, pour les sels en suspension huileuse, et les sels solubles dans l'huile, l'élimination dure en général de 20 à 30 jours : il en est de même pour le cacodylate de bismuth en solution aqueuse. Pour les autres sels solubles, injectés par la voie intramusculaire, l'élimination est plus rapide et ne dure que de 2 à 5 jours.

Les expérimentateurs ne donnent aucune indication sur la quantité de bismuth éliminé, mais plusieurs reconnaissent qu'elle est incomplète notamment en ce qui concerne les composés insolubles.

C'est ce qu'explique des travaux que nous ne ferons que citer, se rapportant soit à la localisation du bismuth dans

| Auteurs                | Sel employé           | Forme               | Elimination    |               |
|------------------------|-----------------------|---------------------|----------------|---------------|
|                        |                       |                     | Début          | Durée         |
| FOURNIER et GUÉNOT (1) | Trépol                | Suspension huileuse | 18 à 24 heures | 20 à 30 jours |
| DÉMELIN (2).....       | Citrate de bismuth    | id.                 | 18 heures      | 20 jours      |
| FABRÈQUE (3).....      | id.                   | Solution aqueuse    | 2 heures       | 48 heures     |
| PICON (4).....         | id.                   | id.                 |                | 5 jours       |
|                        | Cacodylate de bismuth | id.                 |                | 35 jours      |
|                        | Camphocarbonate       | Solution huileuse   |                | 20 jours      |

(1) FOURNIER et GUÉNOT. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1922, t. 36, p. 14.  
(2) DÉMELIN. — *Th. Doct. Méd.*, Paris 1922.  
(3) FABRÈQUE. — *Th. Dipl. Pharm. Sup.*, Montpellier 1925.  
(4) PICON. — *Journ. Pharm. et Chim.* 1928 (8) t. 7, p. 380.  
*Journ. Pharm. et Chim.* 1928 (8) t. 8, p. 206.

les organes, soit à la rétention du produit dans le muscle qui a été injecté.

Une certaine partie du bismuth se fixe temporairement sur de nombreux organes. En 1873, BERGERET et MAYENÇON (1) ont indiqué le Rein, la Rate, le Foie et le Cerveau. DALCHÉ et VILLEJEAN (2) en ont trouvé en outre dans les glandes salivaires. Enfin FABRE et PICON (3) dans un travail très précis, après avoir décrit les méthodes qu'ils ont employées, ont donné les quantités de métalloïde qu'ils ont retrouvées dans le Foie, les Reins, les Poumons, le Cœur, les Muscles, les glandes salivaires, les Dents, les Poils, le Cerveau et le Sang, après administration à des Lapins et à des Chiens de solutions huileuses de camphocarbonate de bismuth et de solutions aqueuses de cacodylate de bismuth par voies intramusculaire et intraveineuse.

Mais il est une autre partie du métalloïde qui se localise dans le muscle injecté lorsqu'il s'agit d'injection intramusculaire, et c'est le cas qui nous intéresse dans notre thèse. M. PICON (4) a retrouvé ainsi après trois mois, dans les pattes droites de deux Lapins injectées avec des suspensions aqueuses de carbonate basique de bismuth, 23 et 50 p. 100 de la dose introduite, et dans les pattes gauches injectées avec des suspensions huileuses de ce même sel, 25 et 55 p. 100. Avec une solution huileuse de camphocarbonate de bismuth, la quantité retrouvée a été de 28 p. 100.

Enfin l'examen radioscopique et radiographique des muscles injectés confirme cette rétention : MONTLAUR (5) en 1929 a publié des radiographies obtenues avec les diffé-

(1) BERGERET et MAYENÇON. — *Journ. d'Anat. et de Physiologie*, 1873, 9, 213.

(2) DALCHÉ et VILLEJEAN. — *Arch. gén. Médecine*, 1887, 160, 129.

(3) R. FABRE et M. PICON. — *J. P. C.*, 1928, (8), 8, 249-297 et *J. P. C.* 1929, (8), 9, 97.

(4) PICON. — *J. P. C.* 1928, (8), 7, 380.

(5) MONTLAUR — *Ann. de Dermatologie*, 1929, (6), 10, n° 3.

rentes préparations bismuthiques employées en syphili-graphie.

Notre but, dans ce chapitre, est de compléter en partie les travaux que nous avons cités et qui ont des conclusions convergentes.

En suivant l'élimination journalière des chlorures et des citrates de bismuth et de quinine que nous avons préparés, injectés par la voie intramusculaire, sous forme de suspensions huileuses, non seulement nous fixerons la durée de leur excrétion, mais encore, par des dosages quotidiens nous déterminerons le rythme du passage du métalloïde dans les urines et la quantité totale que nous y aurons retrouvée.

En même temps nous suivrons aussi l'élimination de la quinine, qui doit être plus rapide que celle du bismuth, puisque, comme nous l'avons vu, la dissociation de ces sels précipite le métalloïde à l'état insoluble, tandis que l'alcaloïde se trouve sous une forme soluble.

Les résultats, que nous allons exposer, ont été obtenus en utilisant les méthodes suivantes et comparativement avec l'iodobismuthate de quinine et le carbonate basique de bismuth.

TECHNIQUE. — L'injection intramusculaire de la suspension huileuse se fait sur le Chien dans le muscle fessier et doit être profonde et exécutée lentement. En général, pour avoir des résultats comparables, nous avons injecté une quantité de produit telle qu'elle corresponde environ à 20 mg. de bismuth par kilo d'animal.

Le Chien éprouve immédiatement dans l'arrière train une gêne qui ne dure pas. Au cours de la première journée qui suit l'injection, il semble abattu et sans force ; la réaction gingivale dans tous les cas ne s'est traduite que par une salivation exagérée dans laquelle nous avons

retrouvé du bismuth; de même, la réaction rénale est faible : elle s'est manifestée par une légère polyurie, mais jamais nous n'avons constaté la présence d'albumine dans l'urine, décelant une néphrite. L'animal maigrit les premiers jours, puis à mesure que l'élimination se poursuit, les derniers phénomènes d'intoxication disparaissent : il reprend son poids.

Pendant toute la durée de l'expérimentation, le Chien est maintenu dans une cage spéciale qui permet de recueillir très exactement la totalité de ses urines et au besoin ses matières fécales.

**Méthode de dosage du bismuth dans l'urine.** — Cette méthode ne peut être pondérale, car les urines que nous avons analysées contenaient toujours moins de 50 mg. de bismuth par litre. Elle doit être relativement rapide, afin de permettre de suivre plusieurs éliminations chaque jour, indépendamment des dosages de quinine.

Nous avons utilisé la méthode de LAPORTE (1) et les réactifs qui ont été très exactement déterminés par CUNY et POIROT (2) pour être dans les meilleures conditions opératoires.

On prépare les réactifs suivants :

I. *Solution d'acide azotique à 10 p. 100.*

|                              |                                |
|------------------------------|--------------------------------|
| Acide azotique pur . . . . . | 15 cm <sup>53</sup> .          |
| Eau distillée . . . . .      | q. s. p. 100 cm <sup>3</sup> . |

II. *Solution mère de bismuth à 2 p. 1.000.*

|                                      |                                  |
|--------------------------------------|----------------------------------|
| Oxyde jaune de bismuth . . . . .     | 2 g., 23.                        |
| Acide azotique à 10 p. 100 . . . . . | q. s. p. 1.000 cm <sup>3</sup> . |

III. *Solution étalon de bismuth à 1 p. 20.000.*

|                                          |                                  |
|------------------------------------------|----------------------------------|
| Solution mère (II) . . . . .             | 25 cm <sup>3</sup> .             |
| Acide azotique à 10 p. 100 (I) . . . . . | 175 cm <sup>3</sup> .            |
| Eau distillée . . . . .                  | q. s. p. 1.000 cm <sup>3</sup> . |

(1) LAPORTE. — *J. P. C.*, 1923 (8), 28, 304.

(2) CUNY et POIROT, *J. P. C.*, 1933 (8), 28, 215.

IV. *Solution de quinine à 1 p. 100.*

|                                 |                                |
|---------------------------------|--------------------------------|
| Hydrate de quinine.....         | 1 g.                           |
| Acide azotique à 10 p. 100..... | 5 cm <sup>3</sup> .            |
| Eau distillée.....              | q. s. p. 100 cm <sup>3</sup> . |

V. *Solution d'iodure de potassium à 5 p. 100.*

VI. *Acétone pure.*

On note chaque jour le volume des urines recueillies à la même heure et rendues homogènes par agitation. On évapore à douce température 250 cm<sup>3</sup> d'urine additionnée de 10 p. 100 de son volume d'acide azotique concentré. On calcine le résidu au rouge sombre, jusqu'à obtention de cendres blanches, en s'aidant de quelques gouttes d'acide azotique pour éviter la volatilisation du bismuth réduit par la matière organique.

Après refroidissement, on épuise les cendres par trois fois, avec 7 à 8 cm<sup>3</sup> d'acide azotique à 10 p. 100 ; on filtre et l'on complète à 20 cm<sup>3</sup> avec ce même réactif : de cette façon, on a tout le bismuth de la prise d'essai en solution azotique et sous un volume réduit. Dans cinq tubes à essais, on met dans l'ordre indiqué les solutions suivantes :

|           |                     |                    |                |            |                   |
|-----------|---------------------|--------------------|----------------|------------|-------------------|
| Tube n° 1 | solution étalon III | 10 cm <sup>3</sup> | Acide azotique | 10 p. 1000 |                   |
| — 2       | —                   | 5                  | —              | —          | 5 cm <sup>3</sup> |
| — 3       | solution à doser    | 8                  | —              | —          | 2                 |
| — 4       | —                   | 6                  | —              | —          | 4                 |
| — 5       | —                   | 4                  | —              | —          | 6                 |

Chaque tube contient ainsi 10 cm<sup>3</sup> de solution bismuthique. Dans chacun on ajoute 1 cm<sup>3</sup> de solution de quinine à 1 p. 100 (IV), 1 cm<sup>3</sup> de solution d'iodure de potassium à 5 p. 100 (V) et enfin 8 cm<sup>3</sup> d'acétone. Par agitation, le précipité rouge qui s'est formé se dissout dans l'acétone. On fait alors un dosage colorimétrique en comparant l'un des tubes 3, 4 ou 5 avec le tube étalon qui s'en rapproche le plus. Un calcul simple donne la quantité de bismuth éliminée par litre et par 24 heures.

ESSAI DE LA MÉTHODE. — L'application de cette méthode à des urines normales additionnées de quantités connues de bismuth nous a donné les résultats suivants avec une erreur maxima de 2 p. 100.

| Urines | Quantité mise   | Quantité trouvée | Erreur p. 100 |
|--------|-----------------|------------------|---------------|
| I      | 5 mg. par litre | 5                | 0             |
| II     | 12              | 11,8             | — 1,6         |
| III    | 25              | 24,5             | — 2           |
| IV     | 50              | 51               | + 2           |
| V      | 100             | 100,5            | + 0,5         |

La précision de cette méthode est donc très suffisante pour suivre le rythme de l'élimination du bismuth.

*Méthode de dosage de la quinine dans l'urine.* — Nous avons utilisé la méthode de RAMSDEN et LIPKIN (1) basée sur l'action du réactif de TANRET, sensibilisée par la dissolution de la quinine dans une solution saturée de sulfate d'ammoniaque.

L'urine est déféquée par addition de 5 p. 100 de son volume de sous-acétate de plomb liquide. Après filtration, on élimine le plomb en excès par action du même volume de solution saturée de sulfate d'ammoniaque. On ajoute dans le filtrat quelques gouttes du réactif de TANRET : s'il se produit un trouble, on dilue l'urine déféquée avec de l'eau distillée en quantité connue, jusqu'à ce que le trouble précédent ne se produise plus.

Dans 10 cm<sup>3</sup> de cette urine ainsi déféquée, et, si nécessaire, diluée, on dissout 5 g. de sulfate d'ammoniaque. Le mélange est agité à 3 reprises avec 7 cm<sup>3</sup> d'éther exempt d'aldéhydes et de cétones. On alcalinise par l'ammoniaque la partie aqueuse et l'on extrait l'alcaloïde par trois agitations successives avec 7 cm<sup>3</sup> d'éther. Les liqueurs éthérées sont évaporées au bain-marie et le résidu est

(1) RAMSDEN et LIPKIN. — *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 1912, 2, 743.

dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de solution saturée de sulfate d'ammoniaque.

Dans 5 tubes à essais ayant exactement le même diamètre intérieur et extérieur, on met :

Dans la première, 5 cm<sup>3</sup> de solution précédente à doser.

Dans les autres, 5 cm<sup>3</sup> de solutions contenant respectivement 1, 2, 3, 4 et 5 centième de mg. de quinine en dissolution dans le sulfate d'ammoniaque à saturation.

Dans chacun des tubes, on ajoute 1/20<sup>e</sup> de cm<sup>3</sup> de réactif de TANRET en agitant et, après 15 minutes, on compare le trouble du tube n° 1 avec celui des tubes témoins. Un calcul simple donne la quantité de quinine par litre et par 24 heures.

**ESSAI DE LA MÉTHODE.** — Appliquée à des urines normales additionnées de quantités connues de quinine, cette méthode nous a donné les résultats suivants :

| Urines | Quantité mise    | Quantité trouvée |
|--------|------------------|------------------|
| I      | 15 mg. par litre | 15 et 16         |
| II     | 20               | 20               |

**Résultats obtenus sur les Chiens.** — *Chien n° 1.* —

Nous avons injecté à ce Chien 1 g., 16 de chlorure de bismuth et de quinine  $\text{BiCl}_3(\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2 \cdot 2 \text{HCl})^2$ , soit 217 mg. de bismuth et 678 mg. de quinine. Son poids étant de 9 kg., 300, il a donc reçu 23 mg. de métalloïde par kilo.

| Jours | Elimination    |                | Poids de l'animal | Observations diverses                              |
|-------|----------------|----------------|-------------------|----------------------------------------------------|
|       | Bismuth en mg. | Quinine en mg. |                   |                                                    |
| 1     | 10             | 130            | 9 kg., 300        | Asthénie, bismuth dans salive et matières fécales. |
| 2     | 11             | 86             |                   |                                                    |
| 3     | 11             | 40             |                   |                                                    |
| 4     | 8              | 24             |                   | Etat normal.                                       |

| Jours               | Elimination    |                | Poids de l'animal | Observations diverses                        |
|---------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------------------------------------|
|                     | Bismuth en mg. | Quinine en mg. |                   |                                              |
| 5                   | 8              | 12             | 8 kg.,900         | Bismuth dans salive et fèces.                |
| 6                   | 8              | traces         |                   |                                              |
| 7                   | 8              | 2              |                   |                                              |
| 8                   | 6              | néant          |                   |                                              |
| 9                   | 4              |                |                   |                                              |
| 10                  | 4              |                |                   |                                              |
| 11                  | 4              |                | 9 kg.             |                                              |
| 12                  | 3              |                |                   | Traces de bismuth dans les matières fécales. |
| 13                  | 3              |                |                   |                                              |
| 14                  | 5              |                |                   |                                              |
| 15                  | 2              |                |                   |                                              |
| 16                  | 2              |                |                   |                                              |
| 17                  | 2              |                |                   |                                              |
| 18                  | 2              |                |                   |                                              |
| 19                  | 1,5            |                | 9 kg.,200         |                                              |
| 20                  | 2              |                |                   |                                              |
| 21                  | 1              |                |                   |                                              |
| 22                  | 1              |                |                   |                                              |
| 23                  | 1,5            |                |                   |                                              |
| 24                  | 1,8            |                |                   |                                              |
| 25                  | 1              |                |                   |                                              |
| 26                  | 1,2            |                |                   |                                              |
| 27                  | traces         |                |                   |                                              |
| 28                  | —              |                |                   |                                              |
| 29                  | —              |                |                   |                                              |
| 30                  | —              |                |                   |                                              |
| 31                  | —              |                |                   |                                              |
| 32                  | néant          |                | 9 kg.,300         |                                              |
| 33                  | traces         |                |                   |                                              |
| 34                  | —              |                |                   |                                              |
| 35                  | néant          |                |                   |                                              |
| 36                  | —              |                |                   |                                              |
| 37                  | —              |                | 9 kg.,400         |                                              |
| Total: environ. 115 |                | 295            |                   |                                              |

L'élimination a donc duré 34 jours pour le bismuth et 7 jours pour la quinine suivant un rythme décroissant et

assez régulier, et nous avons retrouvé 53 p. 100 du métalloïde et 44 p. 100 de l'alcaloïde introduit dans l'organisme.

*Chien n° 2.*— Ce Chien, pesant 9 kg., a reçu 1 g., 20 de chlorure de bismuth et de quinine  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{C}^{20}\text{H}^{24}\text{N}^2\text{O}^2$  2 HCl, soit 350 mg. de bismuth et 546 mg. de quinine.

Ceci représente une dose en métalloïde par kilo beaucoup plus forte que précédemment, soit 39 mg. Aussi les phénomènes toxiques ont été nettement plus intenses, notamment en ce qui concerne la perte de poids de l'animal.

| Jours | Bismuth | Quinine | Poids de l'animal | Observations                                                |
|-------|---------|---------|-------------------|-------------------------------------------------------------|
| 1     | 19      | 72      | 9 kg.             | Asihénie profonde. Bi dans salive et fèces. Pas d'albumine. |
| 2     | 16      | 60      |                   |                                                             |
| 3     | 14      | 45      |                   |                                                             |
| 4     | 15      | 30      |                   |                                                             |
| 5     | 10      | 15      | 8 kg., 400        |                                                             |
| 6     | 12      | 6       | 8 kg., 700        |                                                             |
| 7     | 10      | traces  |                   | Pas d'albumine.                                             |
| 8     | 8       | néant   |                   |                                                             |
| 9     | 8       | —       |                   |                                                             |
| 10    | 4       | —       |                   |                                                             |
| 11    | 4       |         |                   | Pas de Bi dans les fèces.                                   |
| 12    | 4       |         |                   |                                                             |
| 13    | 5       |         |                   |                                                             |
| 14    | 3       |         |                   |                                                             |
| 15    | 2       |         |                   |                                                             |
| 16    | 3       |         |                   |                                                             |
| 17    | 3       |         |                   |                                                             |
| 18    | 2       |         |                   |                                                             |
| 19    | 2       |         |                   |                                                             |
| 20    | 3       |         |                   |                                                             |
| 21    | 2       |         |                   |                                                             |
| 22    | 2       |         |                   |                                                             |
| 23    | 1       |         |                   |                                                             |

| Jours  | Bismuth | Quinine | Poids de l'animal | Observations |
|--------|---------|---------|-------------------|--------------|
| 24     | 2       |         |                   |              |
| 25     | 2       |         |                   |              |
| 26     | 2       |         |                   |              |
| 27     | 2       |         |                   |              |
| 28     | 1       |         |                   |              |
| 29     | 1       |         |                   |              |
| 30     | traces  |         | 8 kg.,400         |              |
| 31     | néant   |         |                   |              |
| 32     | —       |         |                   |              |
| 33     | —       |         |                   |              |
| 34     | —       |         | 8 kg.,900         |              |
| Total. | 162 mg. | 228 mg. |                   |              |

L'élimination a donc duré 30 jours pour le bismuth et 8 jours pour la quinine suivant un rythme décroissant et régulier et nous avons retrouvé 46 p. 100 du métalloïde et 42 p. 100 de l'alcaloïde injectés.

*Chien n° 3.* — Cet animal, pesant 10 kg.,500, a reçu 1 g.,43 de citrate double  $C^6O^7H^5Bi$ ,  $C^6O^7H^8$ ,  $C^{20}H^{24}N^2O^2$ , soit 326 mg. de bismuth et 507 mg. de quinine, soit encore 30 mg. de métalloïde par kilo. L'élimination, faite qualitativement seulement a duré 25 jours pour le métalloïde et 6 jours pour l'alcaloïde. L'animal a perdu 250 g. pendant les trois premiers jours, mais à la fin de l'expérience, il a repris son poids initial.

*Chien n° 4.* — Ce Chien, pesant 10 kg., a reçu 1 g.,50 de citrate double  $C^6O^7H^5Bi$ , 2 ( $C^6O^7H^8$ ,  $C^{20}H^{24}N^2O^2$ ) soit 219 mg. de bismuth et 681 mg. de quinine, soit encore 22 mg. de métalloïde par kilo.

| Jours | Bismuth en mg. | Quinine en mg. | Poids de l'animal | Observations                  |
|-------|----------------|----------------|-------------------|-------------------------------|
| 1     | 21             | 68             | 10 kg.            | Asthénie, perte de l'appétit. |
| 2     | 12             | 40             |                   | Bi dans salive et fèces.      |
| 3     | 8              | 21             |                   | Pas d'albumine.               |

| Jours   | Bismuth | Quinine | Poids de l'animal | Observations    |
|---------|---------|---------|-------------------|-----------------|
| 4       | 8       | 26      | 9 kg.,700         | Bi dans fèces.  |
| 5       | 8       | 60      |                   | Pas d'albumine. |
| 6       | 8       | 5       |                   |                 |
| 7       | 8       | néant   |                   |                 |
| 8       | 10      | —       |                   |                 |
| 9       | 6       | —       |                   |                 |
| 10      | 9       |         |                   |                 |
| 11      | 2       |         | 9 kg.,900         |                 |
| 12      | 4       |         |                   |                 |
| 13      | 5       |         |                   |                 |
| 14      | 4       |         |                   | Pas d'albumine. |
| 15      | 2       |         |                   |                 |
| 16      | 2       |         |                   |                 |
| 17      | 1,5     |         |                   |                 |
| 18      | néant   |         | 10 kg.            |                 |
| 19      | 1,5     |         |                   |                 |
| 20      | traces  |         |                   |                 |
| 21      | —       |         |                   |                 |
| 22      | —       |         |                   |                 |
| 23      | —       |         |                   |                 |
| 24      | néant   |         |                   |                 |
| 25      | —       |         |                   |                 |
| 26      | —       |         |                   |                 |
| Total.. | 120     | 220     |                   |                 |

L'élimination a donc duré 23 jours pour le bismuth et 6 jours pour la quinine et l'on a retrouvé dans l'urine 54 p. 100 du métalloïde et 32 p. 100 de l'alcaloïde.

A titre de comparaison, nous avons suivi l'élimination du bismuth dans le cas de l'iodobismuthate de quinine et du carbonate basique de bismuth, mais au point de vue qualitatif seulement.

*Chien n° 5.*— Cet animal, du poids de 6 kg.,500, a reçu 152 mg. de bismuth sous forme de suspension huileuse d'iodobismuthate de quinine, soit 21 mg.,8 par kilo. Les phénomènes généraux observés sont les mêmes que pour

les chlorures et les citrates doubles. L'élimination du métalloïde a duré 25 jours.

*Chien n° 6.* — Ce Chien, pesant 10 kg., a reçu 22 mg. de bismuth par kilo sous forme de suspension huileuse de carbonate basique de bismuth. L'état général de l'animal est meilleur que celui des Chiens ayant reçu des sels doubles de bismuth et de quinine. L'élimination du métalloïde a duré 30 jours.

*Résumé et conclusions.* — Dans le tableau, p. 72, nous résumons les résultats que nous avons obtenus dans les six expériences précédentes.

Injecté par la voie intramusculaire, en suspension dans l'huile, le bismuth se retrouve donc plus longtemps dans les urines dans le cas des composés insolubles tels que les chlorures doubles et le carbonate basique, que dans le cas des sels légèrement solubles tels que les citrates doubles.

Il est à remarquer cependant que pour l'iodobismuthate, qui est un composé comparable aux chlorures doubles quant à l'insolubilité et la dissociation par l'eau, la durée d'élimination du métalloïde par l'urine est voisine de celle que nous avons trouvée pour les citrates doubles.

D'autre part, l'élimination ne paraît pas être complète et, dans l'urine, on ne retrouve que de 46 à 54 p. 100 du bismuth introduit dans l'organisme. En ajoutant à cette quantité celle qui passe par les autres émonctoires et que l'on décèle notamment dans les matières fécales et dans la salive, nous voyons que la proportion du métal qui peut être utilisée par l'organisme ne dépasse guère la moitié. Ces résultats concordent avec ceux de PICON que nous avons signalés concernant la rétention du bismuth dans le muscle injecté.

Pour la quinine, la durée de l'élimination est beaucoup

| Chiens .....                        |                                         | I               | II              | III            | IV             | V               | VI                   |
|-------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|----------------------|
| Sel injecté.....                    |                                         | chlorure double | chlorure double | citrate double | citrate double | iodobismuthiate | carbonate de bismuth |
| Bismuth par kg. d'animal en mg..... |                                         | 23              | 39              | 30             | 22             | 21,8            | 22                   |
| Élimination du bismuth {            | Durée.....                              | 34 jours        | 30 jours        | 25 jours       | 23 jours       | 25 jours        | 30 jours             |
|                                     | Quantité retrouvée dans les urines..... | 53 p. 100       | 46 p. 100       |                | 54 p. 100      |                 |                      |
| Élimination de la quinine {         | Durée.....                              | 7 jours         | 8 jours         | 6 jours        | 6 jours        |                 |                      |
|                                     | Quantité retrouvée dans les urines..... | 44 p. 100       | 42 p. 100       |                | 32 p. 100      |                 |                      |

plus courte ; l'alcaloïde est en effet plus facilement solubilisé. On peut noter qu'elle est un peu plus brève pour les citrates que pour les chlorures doubles. Les quantités de quinine que nous avons retrouvées dans les urines sont comprises entre 32 et 44 p. 100.

---

### CHAPITRE III.

---

#### **Etude de la toxicité des chlorures et des citrates de bismuth et de quinine.**

---

Peut-on parler de dose toxique pour les sels de bismuth insolubles, comme les chlorures de bismuth et de quinine, ou très faiblement solubles, comme les citrates doubles ?

Nous verrons, par les expériences faites avec ces composés, administrés en suspensions huileuses par la voie intramusculaire, qu'il ne nous a pas été possible de tuer des Cobayes, même avec des doses élevées. Ces sels introduits dans l'organisme se localisent au lieu de l'injection, et la réserve du médicament, ainsi fixée dans le tissu musculaire, ne déverse que peu à peu et pendant un temps assez long que nous avons précédemment déterminé, de faibles quantités de métalloïde, tout à fait insuffisantes pour occasionner la mort. L'étude du rythme de l'élimination du bismuth nous renseigne en effet sur les quantités utilisables par l'organisme.

Mais nous avons vu que nous pouvions préparer des solutions de citrates doubles dans le sérum saccharosé isotonique. Nous allons constater que la concentration de celles-ci est suffisante pour tuer des Souris par la voie endoveineuse. C'est l'étude de cette toxicité, comparée à celle du citrate de bismuth diammonique que nous allons d'abord exposer, en prenant la Souris blanche comme sujet d'expérimentation. Puis, nous constaterons que des

doses assez fortes des citrates et des chlorures doubles, introduits par la voie intramusculaire sous forme de suspensions huileuses, ne peuvent amener la mort de Cobayes.

**Toxicité du citrate de bismuth diammonique  
sur la Souris par la voie endoveineuse.**

Les sels de bismuth solubles ont une toxicité assez grande qui a été signalée depuis longtemps, en 1887, par DALCHÉ et VILLEJEAN (1).

En 1889, BALZER (2) injecte par la voie sous-cutanée du citrate de bismuth ammoniacal à des Chiens, et il conclue que l'injection « semble devoir être faite à dose plus faible que pour le mercure ». Depuis, de nombreux travaux concernant cette question ont été publiés et pour n'en citer que quelques-uns, se rapportant à la voie intraveineuse, nous donnerons les résultats de LEVADITI (3) qui indique la dose de 3 mg. de bismuth par kilo comme suffisante pour tuer un Lapin en 7 ou 8 jours, tandis que 12 mg. tuent en 48 heures sous forme de tartrobismuthate de sodium et de potassium par la voie intraveineuse. POMARET et DIDRY (4) disent que 10 mg. de bismuth tuent un chien en 12 heures si c'est du bismuthogallate sodique sulfaté, en 2 jours et demi si c'est du tartrobismuthate de sodium et de potassium, en 3 jours et demi si c'est de l'éthylène diaminobismuthogallate, et que 4 mg. de bismuth pour les deux premiers sels tuent lentement le même animal. Enfin, PICON (5) indique, pour le bismuth sous forme de citrate de bismuth soluble une toxicité, vis-à-vis de la Sou-

(1) DALCHÉ et VILLEJEAN. — *Arch. gén. de Médecine*, Août 1887, 160, 129.

(2) BALZER. — *C. R. Société de Biologie*. Séance du 27 Juillet 1889, 537.

(3) LEVADITI. — *Presse Médicale* n° 56. 26 Juillet 1922.

(4) POMARET et DIDRY. — *Bull. de la Soc. française de Dermat. et Syphiligraphie*. 19 Avril 1923, 30, 197.

(5) PICON. — *J. P. C.*, 1928, (8), 7, 380.

ris, trois fois moindre que pour le chlorure de mercure en solution dans le benzoate de sodium, soit 14 mg. de bismuth par la voie intraveineuse.

*Expériences personnelles.* — Nous avons donc déterminé comparativement pour le citrate de bismuth et le citrate de bismuth et de quinine la dose causant la mort de la Souris blanche. Nous avons utilisé des solutions dans le sérum saccharosé isotonique contenant 0 mg, 5 de citrate soit 0 mg., 25 de métal par cm<sup>3</sup>. L'injection se fait dans les veines de la queue, avec des aiguilles très fines.

Les premiers essais qui ont été faits un peu trop rapidement ont provoqué des réactions assez brutales de la Souris :

| Souris | Dose de bismuth<br>injecté<br>en mg. par kg. | Durée<br>de<br>l'injection | Durée<br>du choc | Observations    |
|--------|----------------------------------------------|----------------------------|------------------|-----------------|
| I      | 5,5                                          | 30 sec.                    | nul              | Survie.         |
| II     | 8                                            | »                          | 1 min.           | —               |
| III    | 9                                            | »                          | 1 min.           | —               |
| IV     | 11                                           | »                          |                  | Mort en 1 min.  |
| V      | 11                                           | »                          |                  | »               |
| VI     | 15                                           | »                          |                  | Mort immédiate. |

Une nouvelle série d'expériences faites avec plus de lenteur, nous a donné les résultats suivants, sans qu'il se produise de choc brutal :

| Souris | Dose de bismuth<br>injecté<br>en mg. par kg. | Durée<br>de l'injection | Observations  |
|--------|----------------------------------------------|-------------------------|---------------|
| I      | 5,5                                          | 2 min.                  | Survie        |
| II     | 8                                            | »                       | »             |
| III    | 10                                           | »                       | »             |
| IV     | 11                                           | »                       | »             |
| V      | 12,5                                         | »                       | »             |
| VI     | 13                                           | »                       | »             |
| VII    | 14                                           | »                       | Mort en 24 h. |

| Souris | Dose de bismuth<br>injecté<br>en mg. par kg. | Durée<br>de l'injection | Observations   |
|--------|----------------------------------------------|-------------------------|----------------|
| VIII   | 14                                           | 3 min.                  | Survie         |
| IX     | 14                                           | »                       | »              |
| X      | 15                                           | »                       | Mort en 24 h.  |
| XI     | 19                                           | »                       | »              |
| XII    | 20                                           | »                       | »              |
| XIII   | 22                                           | »                       | Mort en 1 min. |

Il est donc nécessaire de fixer dans quelles conditions l'injection doit être faite, et nous voyons ainsi que 14 mg. de bismuth par kilo sous forme de citrate diammonique ne tuent pas une souris en faisant l'injection en 3 minutes, et que cette quantité est la dose limite.

La souris n° XIII, morte en une minute après l'injection de 22 mg. de bismuth par kilo, a montré à l'autopsie immédiate des yeux gris, une langue violette, un cœur en diastole ; les poumons, la rate, le foie et les reins étaient normaux. La mort avait été précédée du relâchement des sphincters et de mouvements convulsifs montrant l'asphyxie.

### TOXICITÉ DU CITRATÉ DE BISMUTH ET DE QUININE.

Nous avons utilisé une solution au millième du citrate double  $C^6O^7H^6BiOH, C^6O^7H^8, C^{20}H^{24}N^2O^2$ , dans le sérum saccharosé isotonique, contenant 0 mg., 22 de métalloïde par  $cm^3$ , et 0 mg., 35 d'alcaloïde. Instruit par les expériences précédentes, nous avons pratiqué les injections lentement et à des doses comprises entre 8 et 22 mg. de bismuth par kilo. Les phénomènes asphyxiques précédant la mort ont été comparables à ceux que nous avons déjà décrits.

| Souris | Dose de bismuth<br>injecté<br>en mg. par kg. | Durée<br>de<br>l'injection | Observations |                 |
|--------|----------------------------------------------|----------------------------|--------------|-----------------|
| I      | 8                                            | 2 min.                     | Choc nul.    | Survie.         |
| II     | 10                                           | "                          | — de 1 min.  | —               |
| III    | 11                                           | "                          | — 2 —        | —               |
| IV     | 12                                           | "                          | — 3 —        | —               |
| V      | 12,5                                         | 3 min.                     | — 4 —        | —               |
| VI     | 13,5                                         | "                          | — — —        | Mort en 4 jours |
| VII    | 15                                           | "                          | — — —        | —               |
| VIII   | 16                                           | 4 min.                     | — — —        | 2 —             |
| IX     | 19                                           | 3 min.                     | — — —        | 20 h.           |
| X      | 20                                           | "                          | — — —        | 14 —            |
| XI     | 21                                           | "                          | — — —        | 30 sec.         |
| XII    | 22                                           | "                          | — — —        | —               |

Nous voyons que le citrate de bismuth et de quinine est un peu plus toxique que le citrate de bismuth, puisqu'il faut une dose de métal moins forte pour tuer une souris. La dose limite est de 12 mg.,5 par k., ce qui correspond à environ 57 mg. du sel employé.

#### TOXICITÉ DES CHLORURES ET DES CITRATES DOUBLES EN SUSPENSION DANS L'HUILE.

Nous n'avons pu déterminer sur le cobaye la toxicité du citrate double en solution ; le poids de l'animal, la toxicité plus faible par la voie intramusculaire ou sous-cutanée et la faible solubilité du sel nous en ont empêché.

Aussi, avons-nous essayé de tuer des cobayes en leur injectant des doses croissantes de suspension huileuse de citrate double.

Dans tous les cas, nous avons obtenu la survie, même avec des doses de 20 centigrammes de bismuth par kilo, soit près d'un gramme de sel double. Nous avons vu que la raison doit être attribuée à la longueur de l'absorption.

Naturellement, les chlorures doubles nous ont conduit

au même résultat, et des doses correspondant à 5, 10, 15 20 centigrammes de métal par kilo n'ont provoqué la mort d'aucun cobaye.

*Conclusions.* — Par voie endoveineuse et sous forme soluble, les citrates de bismuth et de quinine sont un peu plus toxiques que le citrate de bismuth comparativement à la quantité de métalloïde qu'ils contiennent. Une dose correspondant à 12 mg.,5 de bismuth par kilo d'animal tue une souris dans le même temps que 14 mg. de cet élément sous forme de citrate ammoniacal.

Par voie sous-cutanée ou intramusculaire et en suspension dans l'huile, les chlorures et citrates doubles de bismuth et de quinine, n'étant absorbés que très lentement, n'ont jamais amené la mort des cobayes à qui nous les avons injectés.

---

## CHAPITRE IV.

---

### Essais thérapeutiques.

---

Pour terminer cette étude, nous pouvons signaler que M. le Professeur MARFAN et le docteur Jacques DEBRAY ont utilisé dans leur service d'enfants, à l'Hospice des Enfants Assistés, pour le traitement des accidents de la syphilis héréditaire, des ampoules de suspension huileuse de citrate de bismuth et de quinine. Jamais il n'ont observé soit des phénomènes d'intolérance, soit des accidents locaux, et les résultats qu'ils ont obtenus leur ont donné pleine satisfaction.

Les doses utilisées étaient de 1 milligramme 1/2 de bismuth par kilo et par semaine, sous forme de suspension contenant 30 mg. de métal par centimètre cube.

Les quelques essais pratiqués avec les chlorures doubles ont été aussi satisfaisants, mais ce sont les citrates qui ont été principalement employés.

Ces sels sont donc susceptibles d'être éventuellement utilisés au même titre que d'autres médicaments bismuthiques dans le traitement de la syphilis.

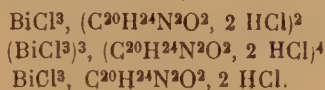
---

## CONCLUSIONS.

---

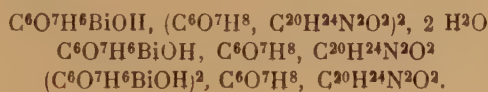
1° Il nous a été possible de préparer de nouveaux sels doubles de bismuth et de quinine à l'état cristallisé. Nous avons étudié et isolé :

*a)* trois chlorures neutres :



*b)* cinq citrates :

trois acides :



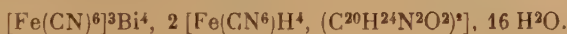
un neutre :



un basique :



*c)* un ferrocyanure neutre :



*d)* deux sulfocyanures neutres :



2° Les citrates sont faiblement et complètement solubles dans l'eau. Les autres sels doubles préparés sont dissociés par ce dissolvant : dans le cas des chlorures, la quinine est dissoute à l'état de chlorhydrate et le résidu insoluble est de l'oxychlorure de bismuth.

Tous ces composés sont insolubles dans les dissolvants

organiques usuels, à l'exception des chlorures qui sont dissous par l'alcool éthylique et par l'alcool méthylique.

Les chlorures et les sulfocyanures sont anhydres. Le ferrocyanure perd ses 16 molécules d'eau de cristallisation à l'étuve à 100-105°. A la même température, les citrates se déshydratent également, et perdent notamment une molécule d'eau provenant de l'anhydrification du citrate de bismuth.

3° Les chlorures et les citrates de bismuth et de quinine sont susceptibles d'être utilisés dans un but thérapeutique sous forme de suspensions, par la voie intramusculaire.

4° Ils s'éliminent par les voies naturelles, notamment par le rein; pour le bismuth, l'élimination se poursuit pendant 23 à 34 jours suivant un rythme assez régulièrement décroissant et la quantité éliminée ne dépasse pas 54 p. 100; pour la quinine, la durée de l'élimination est de 6 à 8 jours, et la dose retrouvée dans les urines varie de 32 à 44 p. 100.

5° Injectés par la voie intramusculaire à l'état de suspension dans l'huile, leur toxicité est très faible et l'on peut introduire vingt centigrammes de bismuth par kilo de cobaye sans provoquer la mort. Sous la forme soluble, les citrates injectés par la voie endoveineuse ont une toxicité pour la souris très voisine de celle du citrate de bismuth ammoniacal.

6° Les essais cliniques ont été satisfaisants et aucun accident n'a suivi l'injection de ces composés.

Vu, bon à imprimer :

*Le Président de la Thèse,*

LEBEAU:

Vu:

*Le Doyen de la Faculté,*

M. RADAIS.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*

S. CHARLÉTY.

---

## TABLE DES MATIÈRES

---

|                        | Pages |
|------------------------|-------|
| INTRODUCTION . . . . . | 9     |

### PREMIÈRE PARTIE.

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE PREMIER. — Chlorures doubles de bismuth et de quinine . . . . . | 13 |
| CHAPITRE II. — Citrates doubles de bismuth et de quinine . . . . .       | 25 |
| CHAPITRE III. — Ferrocyanures de bismuth et de quinine . . . . .         | 39 |
| CHAPITRE IV. — Sulfocyanures de bismuth et de potassium . . . . .        | 48 |

### DEUXIÈME PARTIE.

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CHAPITRE PREMIER. — Préparation des suspensions huileuses et aqueuses . . . . .                        | 56 |
| CHAPITRE II. — Etude de l'élimination des chlorures et des citrates de bismuth et de quinine . . . . . | 59 |
| CHAPITRE III. — Etude de la toxicité des chlorures et des citrates de bismuth et de quinine . . . . .  | 74 |
| CHAPITRE IV. — Essais thérapeutiques . . . . .                                                         | 80 |
| CONCLUSIONS . . . . .                                                                                  | 81 |

---

---

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE L. DECLUME, LONS LE-SAUNIER.

---







